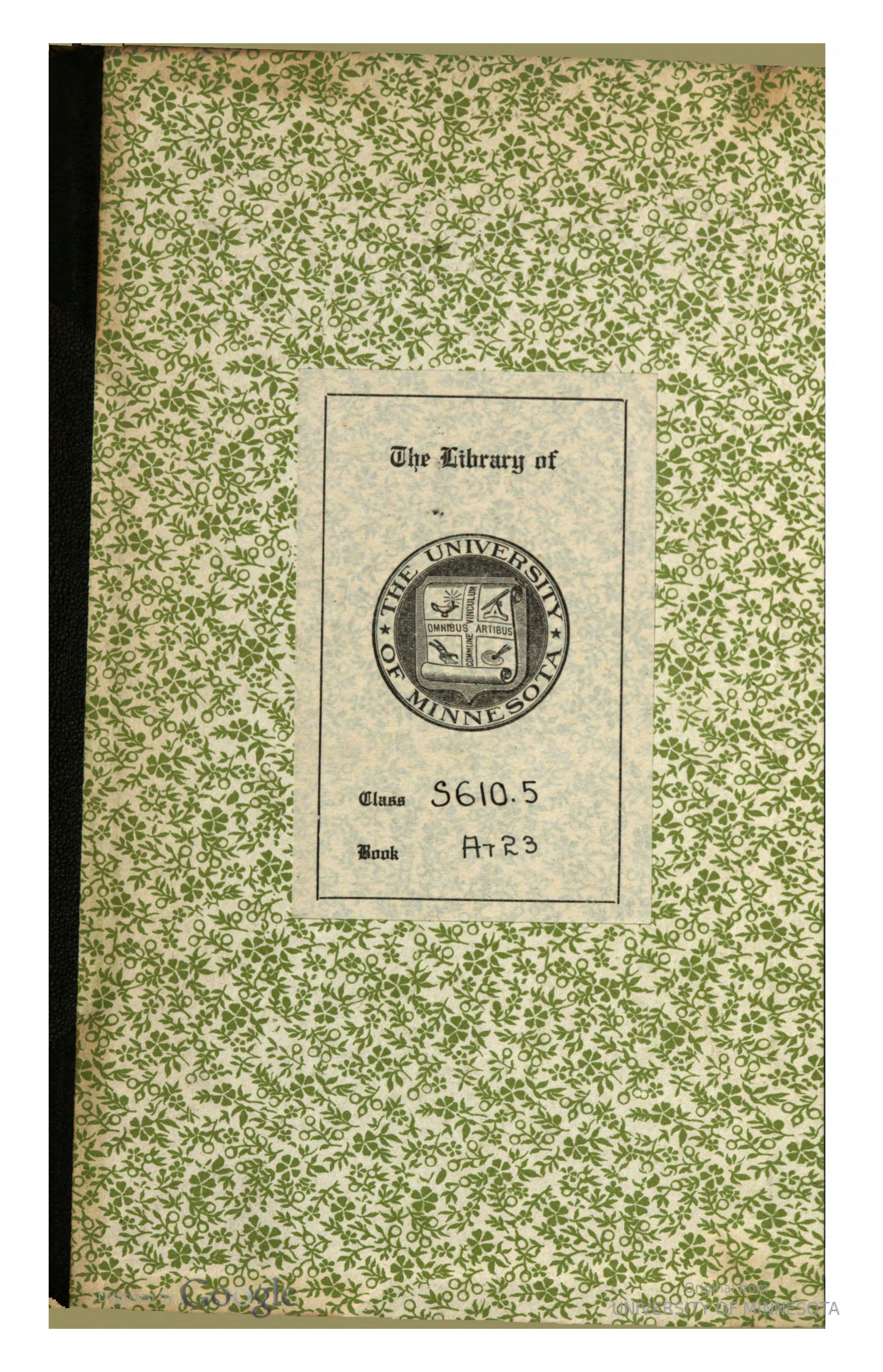

The Library of
THE UNIVERSITY OF MINNESOTA
OMNIBUS ARTIBUS COMMUNE VINCULUM
Class S610.5
Book At23

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON **H. AUSPITZ** UND **F. J. PICK**

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

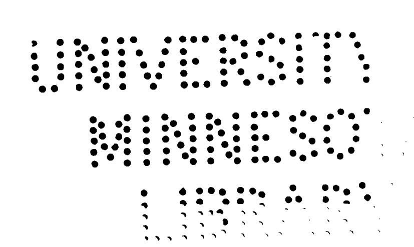
HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

140. BAND

MIT 76 TEXTABBILDUNGEN





BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1922

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

(Von der Hautabteilung der Gr. Albert Apponyi Poliklinik in Budapest. [Vorstand: Prof. Dr. Ludwig Török].)

Ein Fall von Creeping disease.

Von
Dr. **Emerich Lehner,**
Assistent.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Dezember 1921.)

J. B., 45jähriger Ingenieur aus Budapest, nahm am 5. X. 1921 in Szentmartonkata (Komitat Pest, 55 km von Budapest) an einer Weinlese teil. Es war ein warmer, sonniger Tag. In der Mittagszeit hielt er sich im Preßhause auf, wo er plötzlich an seinem rechten Arme einen intensiven Stich verspürte, als ob ihn eine Wespe gestochen hätte. Unwillkürlich schlug er gegen die Stichstelle. Das Stichgefühl wurde bald von einem Juckreiz abgelöst. Dem Pat., der schon oft von Wespen gestochen worden war, fiel es auf, daß der Stich und der Juckreiz nicht so intensiv waren, wie nach einem Wespenstich und daß an der Stichstelle weder eine Röte noch eine Erhabenheit entstand. Der Juckreiz bestand mit wechselnder Intensität weiter. Zwei Tage nach dem Stiche besah Pat. die juckende Stelle genauer und konnte ein ca. $^1/_2$ cm langes, dunkelschwarzes, dornartiges Gebilde, aus der Stichstelle entfernen. Es fiel ihm auf, daß der Stachel nicht senkrecht aus der Haut ragte, wie ein Wespenstachel, sondern parallel zur Oberfläche in der Haut lag und von dort leicht zu entfernen war. Der Juckreiz hörte jedoch auch jetzt nicht auf.

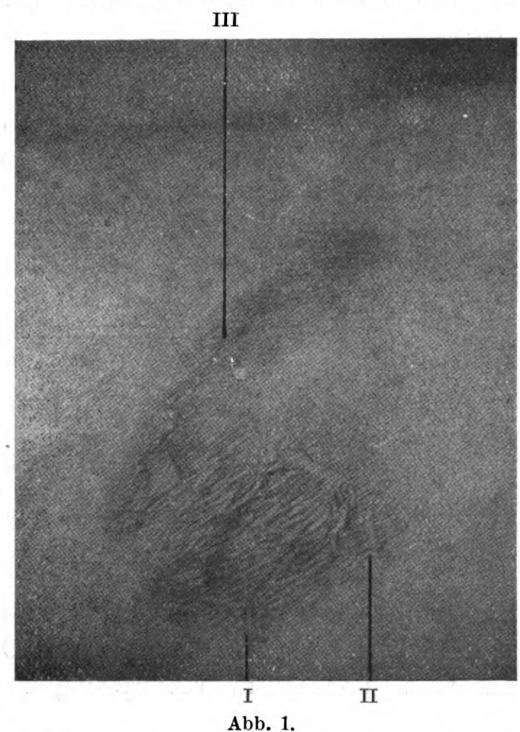


Abb. 1.

Am 9. X. 1921 morgens, also 4 Tage nach erhaltenem Stiche, genau der Stichstelle entsprechend, rötete sich die Haut auf einer Stelle von heller-großem Umfange und es bildete sich eine 2 cm lange, schmale, rote Linie. Er suchte sodann mehrere Ärzte auf, einer derselben verordnete Jodtinktur. Die Linie war unter-

dessen auf 8—10 cm Länge angewachsen. Infolge der Jodeinpinselung hörte das Fortschreiten der Linie auf, doch entstand an einer anderen Stelle eine neue Linie. Nachdem diese Linie eingepinselt worden war, hörte auch deren Fortschreiten auf, doch jetzt entstand eine neue, dritte Linie. In diesem Zustande gelangte Pat. am 26. X. 1921 in unsere Beobachtung, an welchem Tage, wir folgenden Status aufnehmen konnten.

Am mittleren Drittel der Beugeseite des rechten Unterarmes entspringen, von einer rundlichen, fingernagelgroßen, dunkelroten, nicht ödematösen Stelle drei gewundene Linien (Abb. I). Die erste Linie (an der Figur nur der Anfang sichtbar) zieht einwärts am Unterarm, ist 8 cm lang, 1—2 mm breit, gewunden und dunkelbraun pigmentiert. Die zweite (II.) bildet am Unterarm aufwärtsgehend einen starken Halbkreis, ist lebhaft gerötet, ca. 4—5 cm lang und 1 mm breit. Am Rande der Linie hebt sich die Epithelialschicht schuppenförmig ab, stellenweise sind einige gelbbraune, kleine Borken sichtbar. Die dritte Linie (III.) zieht, gewunden am Unterarm nach auswärts, ist lebhaft rot, speziell an ihrem Ende. Hier ist eine hellergroße Stelle diffus hyperämisch und ödematös urticariaartig — und in dieselbe ist ein 1/2 mm breiter, dünner, leistenartig hervorspringender Streifen eingebettet. Diesem, ca. 10 cm langen, gewundenen Gang entsprechend ist die Epidermis blasenartig abgehoben; beim Einstechen entleert sich aus der Blase klares Serum. 1/2 cm entfernt vom Ende dieser Linie, in intakter Haut eingebettet, ist ein ca. 0,5 mm großes, linienförmiges, schwarzes Gebilde mit freiem Auge sichtbar. Es macht den Eindruck, als ob ein kleiner Holzspan in der Haut abgebrochen wäre. Wir stellten die Diagnose auf „Larva migrans" und unsere Voraussetzung, daß dieses dünne, schwarze Gebilde die Larve wäre, wurde durch die sofortige Untersuchung des excidierten Hautstückchens verifiziert. Wir konnten in demselben, nach Aufhellung mit Glycerin, die Larve lebend beobachten.

Die fußlose, 0,6 mm große Larve (Abb. 2) ist von gestreckt elliptischer Gestalt und zehngliederig. Am Kopfende umfassen die enge zentrale Mundöffnung ringförmig zahlreiche, starke Stacheln. Kleinere, in zwei Reihen geordnete schwarze Stacheln, umgeben ringförmig je ein Glied, nur das letzte Glied ist frei. Die Mundöffnung setzt sich in eine dünne Röhre — Verdauungskanal — fort, welche bis zum zweiten Glied verfolgbar ist. Im Inneren der Larve, sind dicht nebeneinander, sporenähnelnde, lichtbrechende Körnchen sichtbar. Ähnliche Körnchen finden sich zerstreut in dem von der Larve gebohrten Kanal und sind als die Exkremente der Larve zu deuten. Am Schwanzende sind zwei röhrenförmige, am Ende kolbenförmig verdickte Gebilde sichtbar, die Stigmata, welche sich in die beiden Tracheen fortsetzen, aus jeder Trachea verzweigen sich weitere Röhrchen, welche jedoch kleiner als die Hauptröhre sind. An der Larve sind die Stacheln sowie der Verdauungskanal schwarz, alle übrigen Organe sind durchscheinend. An der Larve konnten zwei Bewegungsarten beobachtet werden. Mit dem Kopfende vollführt die Larve laterale Bewegungen (Bohrbewegung). Die zweite, am Schwanzende sichtbare Bewegung besteht darin, daß die Stigmata aus dem letzten Gliede hervorgestreckt und wieder zurückgezogen werden (Atembewegung).

Die Larve wurde in Sublimat abgetötet, das excidierte Hautstückchen in Alkohol abs. entwässert, in Xylol aufgehellt und in Kanada-

balsam eingebettet. Während dieser Prozedur gelangte Luft in die Tracheen. Dadurch veränderte sich deren Lichtbrechung und sie wurden schwarz. Die parallele Furchung der Tracheen wurde ebenfalls erst danach sichtbar und ebenso die Seitenäste.

Wir ersuchten Herrn Koloman Kertész, Direktor der zoologischen Abteilung des Nationalmuseums in Budapest, die Spezies der Larve zu bestimmen. Wir erhielten von ihm folgenden Befund, für welchen wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

„Die mir übergebene Larve wurde im Unterarm eines Mannes aufgefunden. Der Patient empfand, laut seiner Angabe, einen Stich und nach 2 Tagen fand derselbe an der Stichstelle ein $^1/_2$ cm langes, schwarzes, dornartiges Gebilde vor. Die 0,6 mm große Larve gehört zur Gruppe

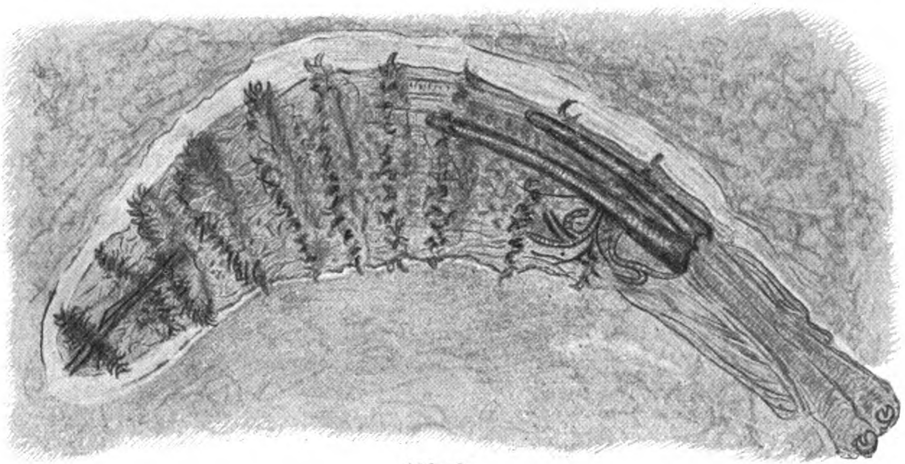


Abb. 2.

der Muscarien; es ist deshalb ausgeschlossen, daß das Ei in die Haut abgelegt worden wäre. Der „Stachel" konnte nur zufälligerweise dahin geraten sein und da er nicht mehr vorhanden, bleibt er ein Rätsel. Was die Larve selbst betrifft, bin ich der Meinung, daß diese eine im ersten Stadium befindliche Oestridenlarve sei, da ihre Gestalt dem Bilde der in Jolys Atlas befindlichen Larve von Gastrophilus equi vollkommen entspricht. Da unsere Kenntnisse über im ersten Stadium befindliche Oestridenlarven sehr mangelhaft ist, ist es natürlich, daß die Spezies, welcher sie angehört, nicht mit Bestimmtheit festgestellt werden konnte."

Unser Patient, ein sehr intelligenter Mann, der seine Krankheit pünktlich beobachtete, behauptet dagegen steif und fest, daß ihn eine Bremse gestochen habe und zwar an der Stelle, von welcher das entzündliche Liniensystem ausging, er behauptet das auch, nachdem wir ihm die Meinung Kertész entgegengehalten haben. An derselben Stelle habe er 2 Tage später das von ihm anfangs als Stachel gedeutete, und



allem Anschein nach, als Legeröhre zu deutende dornartige Gebilde gefunden und ausgezogen. Jedenfalls begann die Larve 4 Tage nach dem Stiche ihren Weg und schritt zuerst einwärts am Unterarm, nach der Jodpinselung benützte sie denselben Weg zum Rückzuge und beschrieb die zweite Linie und als die Jodpinselung auch dort vorgenommen wurde, die dritte Linie. $^1/_2$ cm jenseits dem Ende der letzteren, in gesunder Haut lag die Larve.

Daß zwischen Einstich und der Entwicklung der Larve irgend eine Verbindung besteht und kein Zufall vorliegt, läßt nicht nur der zeitliche Zusammenhang, sondern auch die Tatsache vermuten, daß dem Patienten im Preßhause eigentümliche, zweiflügelige Fliegen aufgefallen waren, die in großer Menge dort herumschwirrten. Wir zeigten dem Patienten eine Abbildung einer Gastrophilus equi-Fliege und er glaubte mit absoluter Sicherheit in ihr dieselbe zu erkennen, welche er seinerzeit im Preßhause gesehen hatte.

In den meisten publizierten Fällen von L. m. konnte die Spezies, zu welcher die gefundene Larve gehört, nicht mit voller Sicherheit festgestellt werden. Nur eines wurde mit Sicherheit konstatiert, daß sie eine Oestrida ist. Sokolov allein sah die Eier; er fand in jedem Falle, zwei Querfinger vom Ausgangspunkte entfernt an den Lanugohärchen, an Wimpern, Augenbrauen schwärzliche Ovula. Gestützt auf diesen Befund glaubt Portschinsky, daß die Larve Gastrophilus haemorrhoidalis oder Gastrophilus pecorum sein könnte, weil nur bei diesen zwei Arten das Ovulum schwarz ist.

Nach Kaposi handelte es sich in seinem Falle um Gastrophilus equi.

Topsent fand in einem Falle bei einem 8jährigen Kinde in Frankreich die Larve des Hypoderma bovis.

Bei einem im Jahre 1920 von Darier beschriebenen Falle handelte es sich nach der Meinung des Zoologen ebenfalls um die Larve des Hypoderma bovis.

In unserem Falle bestimmte der Zoologe nur mit Wahrscheinlichkeit die Spezies als Larve des Gastrophilus equi im ersten Stadium. Dies bestärkt einigermaßen auch der Umstand, daß dort, wo sich unser Patient aufhielt, Pferde waren, Hornvieh aber nicht.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen des durch die Larve beschriebenen Weges sind in der Nähe des Entstehungsortes am wenigsten ausgesprochen. Der älteste Streifen (I.) ist nur rotbraun pigmentiert, der II. Streifen geringgradig hyperämisch, seine Ränder schuppen, am intensivsten sind Entzündung und Exsudation am frischesten Streifen (III.) und speziell dessen, der Larve am nächst gelegenen Ende zu finden. In dieser Linie hebt sich die Haut blasenförmig ab und aus der Blase quillt nach Einstich helles Serum. Blasenbildung wurde bei „Larva migrans“ selten gefunden (Hamburger, van Harlingen, Ehrmann), meist wurde nur ein roter Streifen gesehen.

Daß die Larve ein und denselben Weg zum Rückzuge benutzt, ist äußerst selten. Rille erwähnt diesen Umstand in seinem im Jahre 1914 beschriebenen Fall. In unserem Falle unterbrach die Larve infolge der

Jodtinkturwirkung den angefangenen Weg und ging auf demselben zurück, um an einem anderen Orte weiter zu graben.

Wir suchten die Larve am Ende des Streifens vergebens, da sie jenseits desselben in einer Entfernung von $^1/_2$ cm in gesunder Haut lag. Dies erklärt auch die Tatsache, warum die Larve so selten gefunden wurde. Die Larven wurden nämlich gewöhnlich im entzündeten Gebiete gesucht, während sie jenseits desselben liegen. Es ist auch möglich, daß die Larve manchmal tiefer unter der Epithelschichte liegt, wie im Falle Dariers, wobei sie weniger durch die Haut durchscheint. In unserem Falle saß die Larve in der Tiefe des Rete Malpighi, also genügend oberflächlich, so daß sie mit freiem Auge leicht zu entdecken war. Bei der Beobachtung von der Oberfläche war nämlich an beiden Seiten der Larve, bzw. des von ihr gewühlten Kanals Epithel zu sehen und zwar der ganzen Dicke der Larve entsprechend, was durch Bewegen der Mikrometerschraube leicht festzustellen war. Die Larve liegt nicht horizontal in der Haut, sondern schief, und zwar der Kopfteil tiefer, als der Schwanzteil; am höchsten sind die kolbenförmig verdickten Enden der Stigmata gelegen.

Subjektiv verursachte das Leiden nur Jucken von wechselnder Intensität, welches sich speziell zur Nachtzeit steigerte. Nachts verspürte Patient, nebst dem Juckreiz auch ein Gefühl, als ob etwas seine Haut spannen möchte. Auch beobachtete Patient, daß die Linie vorzüglich des Nachts wuchs und zwar durchschnittlich 2—3 cm.

Die Krankheit heilte nach Entfernung der Larve. Nach 3 Tagen hatten sich die Entzündungserscheinungen vollständig zurückgebildet, kein neuer Streifen ist entstanden und nur die braunen pigmentierten Streifen zeigten, daß hier eine Entzündung abgelaufen war.

Bisher wurde die „Larva migrans“ in England, Österreich Frankreich, Deutschland und relativ häufiger in Rußland und Arabien beobachtet. Unseres Wissens ist der oben mitgeteilte Fall der erste in Ungarn.

Literatur.

Ausführliche Beschreibung und Literaturübersicht: Rille und Riecke, Creeping disease in Mraček, Handbuch, 4, 2. Hälfte. 1909; v. Samson, Arch. f. Dermatol 1897; Topsent, Arch. de Parasitologie 1901 zit. nach Rille u. Riecke; Rille, Münch. med. Wochenschr. 1914, **14**, 794 und daselbst 1919, **16**, 1209; Brauer, Monografie der Oestriden; Darier, Annales de Dermatologie 1920/3.

Über die künstliche Erzeugung von metastasierenden Mäusecarcinomen durch Bestandteile des Teerpeches.

Klinische und histologische Untersuchungen[1]).

Von

W. Dreifuss (mit Vorbemerkungen von **Br. Bloch**).

(Aus der dermatologischen Universitätsklinik Zürich. Direktor: Prof. Dr. Br. Bloch].)

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Dezember 1921.)

Vorbemerkungen.

Die Erforschung der Ätiologie und Pathogenese der bösartigen Geschwülste ist vom theoretischen, und noch mehr vom praktischen Standpunkte aus, eines der dringlichsten und wichtigsten Probleme in der Medizin und hat demgemäß auch im Laufe der Zeiten zu zahlreichen Theorien Veranlassung gegeben, die jeweilen den speziellen Standpunkt der Verfasser oder die gerade herrschende Richtung in der allgemeinen Pathologie wiederspiegeln.

Vor den übrigen Disziplinen der Medizin hat die Dermatologie in der Erkenntnis der Geschwülste zwei Dinge voraus: Es stehen ihr viel leichter und zugänglicher die allerersten Anfangsstadien der malignen Tumoren zu Gebote, und die äußeren Bedingungen, die notwendig sind, damit ein solcher Tumor entsteht, sind — wenigstens in einem Teil der Fälle — viel besser und sicherer faßbar als auf den übrigen Gebieten der menschlichen Pathologie.

Den ersten Vorteil hat die dermatologische Wissenschaft auch voll ausgenützt. Über das erste Werden und die weitere Entwicklung der Hautgeschwülste, über ihren morphologischen Aufbau, das Wachstum und die mannigfache Gestaltung der Geschwulstelemente sind wir außerordentlich genau unterrichtet und in der Lage, die verschiedenen Hauttumoren nach morphologischen Prinzipien in Gruppen und Untergruppen reinlich zu klassifizieren.

---

[1]) Ausgeführt mit Unterstützung der Stiftung für wissenschaftliche Forschung der Universität Zürich.



Den zweiten Vorteil haben wir Dermatologen bis jetzt nicht so verwertet, wie es hätte sein können und müssen, und den Grund hierfür dürfen wir wohl in der morphologischen und bakteriologischen Forschungsrichtung erblicken, die in den letzten 50 Jahren in unserer Wissenschaft hauptsächlich Kurs hatte. Denn eigentlich hätte das, was wir in der Klinik so häufig sehen, uns längst dazu anspornen müssen, unsere Erfahrungen am Krankenbett in das Laboratoriumsexperiment umzusetzen. Daß eine Reihe gut definierter Einwirkungen chemischer oder aktinischer Art — Arsen, Teer, Paraffin, Licht- und Röntgenstrahlen — auf der menschlichen Haut Krebse zu erzeugen vermögen, ist eine vielfach bestätigte Erfahrung; daß man von dermatologischer Seite aus in größerem Maßstab diese Kenntnis zu Versuchen verwertet hatte, auf experimentellem Wege Carcinome hervorzurufen, ist mir jedoch nicht bekannt. Man hat vielleicht dem endogenen Faktor für die maligne Entartung, dem Terrain, hier zuviel Gewicht beigemessen und deshalb solche Versuche a priori für aussichtslos gehalten. Und doch zeigt gerade die große Zahl der bei Röntgentherapeuten und -technikern beobachteten Carcinome, welch wichtige, ja ausschlaggebende Rolle hier dem exogenen Faktor zukommt. Eigene, Jahre hindurch fortgesetzte Röntgenbestrahlungen von Kaninchenohren haben allerdings nicht zu dem gehofften Resultat geführt. Das einzige, was dabei bisher eingetreten ist, war, außer einer mäßigen Hyperkeratose und Atrophie, nur eine Beeinflussung des pigmentbildenden Fermentes und des Haarwachstums. Die Epidermis zeigte im Beginn eine langdauernde Hyperpigmentierung während die Haare völlig weiß wurden und schließlich ganz ausfielen. Aber das negative Resultat spricht noch nicht gegen die Richtigkeit der Versuchsidee und kann ebensogut in der unpassenden Wahl des Versuchsobjektes gelegen sein. Gerade die Geschichte der Teerversuche, die späterhin referiert wird, mahnt in dieser Beziehung zur größten Vorsicht in der Beurteilung.

Der Gedanke, Teer zur Erzeugung von malignen Tumoren zu verwenden, ist alt und zeitlich von Hanau und anderen, lange vor den bekannten Versuchen von B. Fischer, in die Tat umgesetzt worden. Ich selber habe schon vor vielen Jahren, als ich noch auf der Klinik von Jadassohn arbeitete, lange Zeit hindurch Kaninchenohren mit Teer bepinselt und dabei wohl papilläre Tumoren, aber, soweit ich die Versuche fortgesetzt habe, keine malignen Gebilde erhalten. Das ist als erstem einwandfrei bei Kaninchen Yamagiwa gelungen. Ihm, und dann vor allem dem dänischen Forscher Fibiger, der überhaupt als erster artifiziell (durch Verfütterung von Maden) echte maligne Tumoren hervorzurufen vermochte, kommt das große Verdienst zu, die Möglichkeit der experimentellen Krebserzeugung strikte erwiesen zu haben. Damit ist zweifellos die Carcinomfrage auf eine neue Basis gestellt.

Meine eigenen Versuche, deren Ergebnisse zum Teil schon früher kurz referiert wurden und von welchen ein anderer Teil im folgenden Abschnitt mitgeteilt wird, stellen die Fortsetzung meiner früheren, oben erwähnten Experimente dar, die ich, auf die Mitteilungen von Yamagiwa hin, vor dem Erscheinen der spätern Nachprüfungen mit Teer von Fibiger, wieder aufgenommen habe.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, Meerschweinchen und weiße Mäuse. Die weitaus schönsten und einwandfreiesten Resultate wurden bei letzteren erzielt; sie allein sind, mit einer Ausnahme, die Kaninchen betrifft, in der folgenden Mitteilung berücksichtigt. Es war mir von vornherein klar, daß die große Bedeutung des experimentellen Teercarcinoms darin liegt, daß sich hier die Möglichkeit bietet, eine bestimmte, vielleicht sogar chemisch genau definierte Substanz oder eine Gruppe von Substanzen herauszufinden, denen die Fähigkeit zukommt, in spezifischer Weise die maligne Entartung hervorzurufen. Damit, und ganz besonders durch die Prüfung chemisch verwandter Körper, wäre eine bisher ungeahnte Gelegenheit dargeboten, die Wechselwirkung zwischen Carcinom-Agens und Zelle und den Chemismus der krebsig entarteten Zelle selber zu studieren. Ich habe daher von Anfang an nicht nur, oder eigentlich nur zum kleinsten Teil wie Yamagiwa und Fibiger, den Rohteer selber benutzt, sondern bin gleich daran gegangen, dieses ungeheuer komplizierte Gemisch in seine einzelnen Bestandteile und Fraktionen aufzulösen und diese gesondert zu prüfen. Die technischen Schwierigkeiten dieser Aufgabe sind so große, daß wir noch weit vom gesteckten Ziele entfernt sind. Immerhin sind wir heute doch schon imstande, eine ganze Reihe von Bestandteilen des Rohteers, wie die niedrig siedenden, indifferenten (Kohlenwasser-) Stoffe, die Basen und Säuren, viele Rückstände, als für die Carcinomgenese belanglos auszuschalten und dafür die indifferenten Körper, zwischen dem Siedepunkt ca. 370—440° als eigentlich verantwortlich zu erklären.

Die Versuche, deren klinische und histologische Ergebnisse in folgendem dargelegt werden, sind — abgesehen von einer Kontrolle mit Rohteer und 4 Versuchen mit niedrig siedenden Kohlenwasserstoffen — ausschließlich solche, bei welchen ein gereinigter Benzolextrakt dieser hochsiedenden, indifferenten Körper und ihre Destillate, die auf meine Anregung hin von Dr. Labouchère im Laboratorium der Klinik hergestellt worden sind, angewendet wurde. Die Wirksamkeit dieses Extraktes ist eine unfehlbare und hochgradige. Als Beweis hierfür führe ich die Tatsache an, daß z. B. von einer damit behandelten Serie von Mäusen 100% an ganz malignen Hautcarcinomen erkrankten und zugrunde gingen, 80% hatte Metastasen, hiervon 25%



Drüsenmetastasen, 75% Lungen- oder Lungen-Drüsenmetastasen[1]).

Damit ist, im Verein mit den Arbeiten von Yamagiwa, Tsutsui und Fibiger, zunächst einmal die beliebige experimentelle Erzeugung höchst maligner Carcinome absolut sichergestellt. Die nächstliegende, von Yamagiwa, Fibiger und uns ausgenutzte Aufgabe ist natürlich, die Histogenese dieser interessanten artifiziellen Tumoren zu studieren und sie mit den bereits bekannten Tatsachen auf disem Gebiete in Beziehung zu setzen. Des weitern ergibt sich daraus nun die Möglichkeit, in die Pathogenese der malignen Tumoren tiefer einzudringen und vor allem auch auf eine einfache Art Material für therapeutische Untersuchungen zu beschaffen.

Man wird allerdings gut tun, die Hoffnungen nicht von vornherein zu hoch zu spannen. Es ist durchaus denkbar, daß wir trotz dieser willkürlichen Erzeugung von Krebsen, selbst nach der Entdeckung einer chemisch reinen carcinomogenen Substanz, das eigentliche Wesen dieses Prozesses doch nicht erkennen werden. Das Problem der malignen Entartung ist, wie das ja schon Virchow eingesehen hat, ein Problem des intimsten Zell- und Kernstoffwechsels und daher in allererster Linie von unsern Kenntnissen hierüber abhängig. Darüber wird uns die Kenntnis der minutiösesten morphologischen Details nie hinweghelfen, sondern nur der Fortschritt in der Biochemie der Zelle. Darauf weist uns die so außerordentlich verschiedene Ätiologie der Carcinome überhaupt und besonders die der Hautcarcinome hin, und im gleichen Sinne spricht auch das differente Verhalten verschiedener Tierarten gegenüber ein und demselben Ca-erzeugenden Agens (wie z. B. Teerbestandteilen).

Die folgende Arbeit bildet die erste Etappe der chemischen Erforschung des Teercarcinoms. Sie stellt eine Studie dar über die klinische und vor allem histologische Entwicklung von Mäusetumoren, die auftreten, wenn wir den oben erwähnten Benzolextrakt (bzw. das in gleicher Weise und zum Teil noch stärker wirkende Destillat) der von Ballast gereinigten hochsiedenden indifferenten Körper anwenden (Lösung V).

In 3 Fällen wurde eine Lösung niedriger siedender Kohlenwasserstoffe, der wenige Prozente der höhern beigemischt waren (Lösung III), benutzt. Bemerkenswerterweise war hier die Wirkung eine andere

[1]) Bei der Fortsetzung der Versuche in großem Maßstabe hat sich ergeben, daß die Zusammensetzung des Rohproduktes, das als Ausgangsmaterial für die Herstellung der Fraktionen dient, von großer Bedeutung für den Ausfall der Experimente ist. Bei den hier erwähnten Versuchen handelt es sich um optimale Bedingungen. Daß daneben auch dem Faktor Maus — Terrain — eine gewisse Bedeutung zukommt, ist wohl anzunehmen, offensichtlich aber eine viel geringere als der chemischen Zusammensetzung.



als dort. Der Unterschied besteht einmal darin, daß sich die Tumoren der Gruppe III viel langsamer entwickeln als die in Gruppe V, daß sie viel länger klinisch und histologisch benign bleiben. Des ferneren erscheinen hier die Gefäße sehr viel stärker beteiligt. Es kommt zu ganz eigentümlichen fibroepitheliomatösen zottigen Wucherungen, deren Grundstock aus maximal dilatierten Capillaren besteht, die bis an das Epithel heranreichen. Sehr merkwürdig ist, daß auch hier Lungentumoren vorkommen, die wir in 2 von 3 Fällen beobachtet haben. Sie weisen jedoch einen ganz andern Bau auf als (mit einer Ausnahme) diejenigen in Gruppe V. Es handelt sich nicht wie hier um Cancroide mit massenhaft Hornperlen, sondern um keratinfreie Tumoren von drüsenartigem Bau, um multiple Adenome, die nicht als Metastasen eines primären Hauttumors sondern, als primär in der Lunge entstandene Tumoren aufzufassen sind (vgl. Schluß der Arbeit).

Es wäre verführerisch, anzunehmen, daß die verschiedene Zusammensetzung der Lösung III die Ursache der von Lösung V verschiedenen Wirkung ist, mit andern Worten, daß verschiedenen chemischen Substanzen verschiedene spezifische Reaktionstypen entsprechen. Aber um eine solche Behauptung mit Sicherheit aufstellen zu können, dazu reicht das Material doch wieder nicht aus. Darüber wird man erst dann ein endgültiges Urteil fällen können, wenn man imstande ist, mit chemisch reinen, definierten Substanzen maligne Tumoren hervorzurufen.

Was die eigentliche Histogenese der im folgenden beschriebenen experimentellen Carcinome angeht, so muß gesagt werden, daß von einer abschließenden Betrachtung trotz des großen zur Verarbeitung gekommenen Materials (von dem hier nur ein Teil publiziert wird) noch keine Rede sein kann. Feststehend ist die Tatsache, daß es hier mit relativ reinen Gemischen gelungen ist, in absolut sicherer Weise ganz maligne und in den meisten Fällen zu Metastasen führende Geschwülste zu erzeugen. Darüber hinaus ist eine ganze Reihe an sich sehr interessanter und wertvoller Einzeltatsachen und Gesichtspunkte gewonnen. Es wird sicherlich noch sehr vieler Arbeit bedürfen, bis sich die ganze Entwicklung zu einem geschlossenen Bilde abrundet, und diese Arbeit wird für die Dermatologie und allgemeine Pathologie ein sehr dankbares Forschungsgebiet darstellen.

Einige dieser Gesichtspunkte möchte ich noch herausgreifen.

Eine sehr naheliegende Frage ist die nach dem Angriffspunkt des carcinomerzeugenden Agens und nach den ersten Anfängen der Neubildung.

Da ist als bemerkenswert anzuführen, daß als erster Effekt der Bepinselung mit wirksamen Fraktionen (im Gegensatz zu den unwirksamen) stets ein totaler und bleibender Haarausfall einsetzt und daß, wenn die

Tumorbildung einmal in Gang gekommen ist, auch mikroskopisch Haare und Haarbälge kaum noch in einigen kümmerlichen Resten vorhanden sind. Man könnte daran denken, daß die Tumoren von den noch übriggebliebenen und in atypischer Weise wuchernden Follikeltrichtern ausgehen. Doch war es uns nicht möglich, zu entscheiden, ob die beginnenden Epithelsprossen von solchen Follikeln ihren Ursprung nehmen oder Ausbuchtungen der Deckepidermis darstellen. Sicher ist, daß letztere über große Strecken hin hypertrophiert, und daß an einzelnen Punkten diese Hypertrophie nach und nach größere Dimensionen annimmt und zu Sprossungen cutiswärts führt. An solchen Stellen schießen dann später die eigentlichen Tumoren auf. Es müssen also, da ja die ganze Fläche gleichmäßig bepinselt wird, bestimmte Punkte, vielleicht sogar einzelne bestimmte Zellen dazu prädisponiert sein, auf gewisse chemische Reize hin, nicht nur wie die übrigen Partien mit einfacher Hypertrophie, sondern mit geschwulstartigem Wachstum zu reagieren. Das Warum dieser besondern Reaktionsfähigkeit bleibt uns einstweilen vollständig verborgen. Dem gleichen Rätsel stehen wir ja auch vielfach in der menschlichen Pathologie gegenüber.

Den ganzen Zustand der Haut, wie er durch die Bepinselung in den ersten 1—3 Monaten geschaffen wird, können wir mit Fug und Recht als einen präcancerösen bezeichnen. Der Vergleich mit analogen Zuständen in der Haut des Menschen, z. B. bei der senilen Hyperkeratose, liegt sehr nahe. Das Wesentliche ist die Vermehrung der Zellteilungen und die Hypertrophie sämtlicher Epidermisschichten (mit Einschluß der Horndecke). Die einzelne Zelle selber ist dabei gewöhnlich ebenfalls hypertrophisch, nicht selten ödematös und manchmal sogar vakuolär. Zweifellos ist ihr Zustand nicht mehr normal. Aber morphologisch bewahrt sie doch in diesem Stadium noch den physiologischen Habitus in der Regel durchaus, und die Epithelleisten machen selbst da, wo sie schon kräftig in die Tiefe vordringen, einen benignen Eindruck.

Manchmal aber weichen schon ganz beginnende kleine Wucherungen von diesem Typus ab und zeigen bereits im frühesten Stadium eine ganz außergewöhnliche Zell- und vor allem Kernpolymorphie und Atypie. Die Bilder, die wir da zu sehen bekommen (vgl. die genauen Beschreibungen), erinnern wiederum ganz auffallend an gewisse aus der Dermatologie bekannte präcanceröse Veränderungen, vor allem an die Verhältnisse bei der Bowenschen Dermatose. Es wäre aber — nach unserm Material geurteilt — sicher nicht richtig, zu sagen, daß diese atypischen Stellen viel mehr zum carcinomatösem, penetrierendem Wachstum disponiert seien als die einfachen, typischen Hypertrophien.

Von dieser seltenen primären wohl zu unterscheiden ist die sekundäre Atypie, die in sehr vielen Carcinomen sich schließlich einstellt. Sie betrifft Größe und Färbbarkeit der Zelle, vor allem aber die Form,



Größe und Tinktionsfähigkeit des Kernes und der Kernorgane und äußert sich auch in der Art, wie eine Zelle der Verhornung anheimfällt. Die Mannigfaltigkeit und Atypie der Zellen kann so groß werden, daß man von einer wahren „Dysplasie" und, inbezug auf die Hornbildung, von Dyskeratose reden kann. Viele Stellen lassen kaum mehr erkennen, daß es sich um ein von der Epidermis abstammendes Gewebe handelt. Auch vollkommen sarkomähnliche Partien und Tumoren kann man gelegentlich sehen. Ich kann mich aber nach dem, was ich bisher gesehen habe, nicht entschließen von wirklichen d. h. vom mesodermalen Gewebe abstammenden Sarkomen zu reden, sondern habe an Serienschnitten immer den Eindruck gehabt, daß es sich um weitgehend entdifferenzierte, sarkomähnliche, epitheliale Zellelemente handelt.

Abgesehen von diesen Atypien verläuft der histologische Prozeß in der Haut im allgemeinen ziemlich gleichmäßig. Die Epithelzüge wachsen immer mehr in die Tiefe und Breite und zweigen dabei immer mehr Sprossen ab, so daß ein großes Gewirr und Netzwerk sehr verschieden großer Epithelbalken und -inseln entsteht. Schließlich kommt es zur Abschnürung isolierter größerer oder kleinerer Epithelhäufchen, die, losgelöst vom Mutterboden, weiterwuchern, die Muskelfasern von allen Seiten umwachsen und zur Atrophie bringen. Solche atrophische, angenagte Muskelreste sieht man noch vielfach, oft mit vermehrten, pyknotischen Kernen versehen, allseitig von Krebszellen umgeben.

Der Moment, wann die Geschwulst als maligne anzusehen ist, läßt sich ebensowenig wie bei den spontanen menschlichen Carcinomen definieren. Die Polymorphie und Atypie der Zellen fällt als Kriterium außer Betracht, da sie in manchen Tumoren primär schon ganz in den Anfängen auftreten kann, wo von infiltrierendem Wachstum noch keine Rede sein kann und da anderseits sehr tief infiltrierende und destruierende Tumoren noch einen annähernd normalen Zelltypus aufweisen können. Viel einfacher und sicherer ist der klinische Begriff der Malignität, an dem spontanen und nach Aussetzen der Bepinselung fortschreitenden Wachstum und vor allem an der Metastasenbildung und der Kachexie faßbar.

Ein ganz regelmäßiges, früh einsetzendes und vielfach das Bild der Tumoren beherrschendes Merkmal ist die Tendenz der Verhornung. Schon die ersten Epithelsprossen beherbergen in ihrem Innern größere und kleinere Hornperlen, und ebenso erweist sich auch die Oberfläche der primär diffus verdickten Epidermis mit einer abnorm dicken Hornschicht bedeckt. Im weitern Verlauf spielt dann diese Hornbildung eine große, quantitative teilweise präponderante Rolle, indem nicht nur ganze Partien des Tumors und, wie gleich hinzugefügt werden mag, auch der Metastasen der Keratinisation verfallen, sondern auch die Oberfläche der Geschwulst und die Buchten zwischen den Papillen



von mächtigen Hornmassen eingehüllt bzw. ausgefüllt werden. Das verleiht ja den meisten Tumoren klinisch ihren besondern Charakter als verruköse und hauthornartige Gebilde und findet in der Bezeichnung der Geschwülste als Cancroide ihren Ausdruck. Es darf dabei allerdings nicht unerwähnt bleiben, daß auch diese Regel nicht ausnahmslos gilt. Neben den Cancroiden treffen wir, wenn auch seltener, Partien oder Tumoren, deren Zellen den Charakter der Basalzellen beibehalten und den Übergang zur Verhornung vermissen lassen. Solche Bilder erinnern dann oft sehr an die Basalzellencarcinome.

Die Verhornung selber kann in durchaus normaler Weise, unter Zwischenschaltung einer Keratohyalinschicht und unter Kernverlust, verlaufen. Sehr häufig treffen wir aber auch — als Ausdruck eines gestörten Zellstoffwechsels — abnorme Arten von Keratinbildung. Es kann z. B. das Protoplasma einer einzelnen Zelle oder einer Gruppe von Zellen verhornen, während der bläschenförmige Kern erhalten bleibt, oder die Verhornung tritt in einer Stachelzelle ein, ohne daß sich vorher Keratohyalin gebildet hat. Der Kern kann dabei zu einem hellen homogenen Gebilde werden oder eine enorme Menge Chromatin anreichern, ja es kann die Verhornung in einer Zelle einsetzen, während der Kern in Teilung begriffen ist. Durch solche und ähnliche Vorgänge entstehen oft ganz eigentümliche dyskeratotische Bilder, die zum Teil mit entsprechenden Prozessen aus der menschlichen Pathologie in Parallele gesetzt werden können.

Neben den produktiven spielen besonders in den spätern Stadien auch regressive Vorgänge eine große Rolle, die klinisch in der Nekrose und Ulceration ihren Ausdruck finden. Sie äußern sich in Kern- und Zelldegenerationen, Nekrobiose und schließlich in vollständigem Zerfall von Tumorgewebe. Es sind wohl verschiedene Faktoren, die hier zusammenwirken: mechanische (Druck der oft kolossalen Hornmassen) sekundäre Infektionen, Wirkung der Prozesse im Bindegewebe (Infiltrationen, Abscedierungen, Proliferationen), verschlechterte Gefäßversorgung und vor allem die Abnahme der Vitalität der Tumorzellen selber, die ja aus dem veränderten Chemismus ohne weiteres verständlich wird.

Gefäße und Bindegewebe zeigen fast stets in den vorgeschrittenen Stadien oft sehr ausgesprochene Veränderungen. Bei den Gefäßen ist vor allem auffallend die oft sehr früh einsetzende und zu maximalen Graden führende Dilatation der Capillaren, die für die Tumoren der Gruppe III geradezu charakteristisch ist; seltener findet sich die Proliferation der Endothelien, die fast vollständigen Verschluß des Lumens zur Folge haben kann. Ob sie eine primäre Folgeerscheinung der chemischen Einwirkung oder sekundäre Anpassung an die veränderten anatomischen und vor allem nutritiven Verhältnisse bildet, die aus der

Epithelproliferation resultieren, ist nicht zu entscheiden, doch möchte ich das letztere für wahrscheinlicher halten.

In gleichem Sinne möchte ich auch die Veränderungen im Bindegewebe auffassen, wobei allerdings auch sekundären Infektionen in zerklüfteten Tumoren eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zukommt. Die Wucherung und Proliferation des Bindegewebes ist oft eine hochgradige, so daß gewisse Stellen sogar den Gedanken an Tumoren aufkommen lassen, und ebenso ist die Infiltration mit Rundzellen, Leukocyten, selten mit Plasma- und Mastzellen häufig sehr stark ausgesprochen, doch habe ich nicht den Eindruck, daß es sich hierbei um primäre Vorgänge, wie bei der Epithelproliferation handle.

In dieser Epithelproliferation und zugleich in der biochemischen Umwandlung der Epithelzellen sehe ich durchaus das Primäre und Prinzipielle des ganzen Prozesses, dessen Resultat das maligne, metastasierende Carcinom bildet. Die Umstimmung der Epithelzellen kommt sowohl in morphologischer Hinsicht, als auch in den vitalen Funktionen zum Ausdruck: wir sehen nicht nur eine, oft sehr hochgradige Veränderung der Zell- und Kernformen mit veränderter Tinktionsfähigkeit, sondern auch eine beschleunigte und pathologische Zellteilung, eine quantitative und qualitativ modifizierte Hornbildung und vor allem die schrankenlose Wachstumsenergie, fern vom Mutterboden, in der Tiefe der Haut und in fernliegenden Organen. Einfach von einem embryonalen Rückschlag des Zelltypus zu reden, geht wohl nicht an, denn weder die Form noch die besondere Wachstumsenergie findet im Embryonalleben ein Analogon. Viel eher ließe sich der Vorgang als eine Dysplasie, eine pathologische Entartung des normalen Zelltypus mit erhöhter Aktivität des Produktionsapparates bezeichnen, obschon auch das nur eine Umschreibung des tatsächlichen Vorganges und keine eigentliche Erklärung darstellt.

Wenn wir aber auch noch weit entfernt sind von der eigentlichen Erkenntnis dieser besonderen, zu Krebs führenden Zellumstimmung, so haben wir es jetzt doch in der Hand, sie beliebig artefiziell zu produzieren. Wir wissen ferner, daß es ganz bestimmte chemische Stoffe sein müssen, denen die Fähigkeit, diese Umstimmung hervorzurufen, zukommt. Es genügt aber nicht der einmal auf die Zelle treffende Reiz, sondern es ist seine lang fortgesetzte, wiederholte Anwendung notwendig. Nur so läßt sich die Latenz bis zum Auftreten von echten Tumoren und die Tatsache, daß beginnende Proliferationen spontan wieder schwinden können, erklären.

Das alles sind, wenn es auch erst Anfänge sind, gegenüber unsern bisherigen Kenntnissen doch ganz prinzipielle und wichtige Fortschritte, die sich durch weitere Forschungen und vor allem durch die Reindarstellung der wirksamen Substanzen, ganz gewiß noch bedeutend erweitern und vertiefen lassen.



Was wir bis jetzt als Wirkung lange Zeit fortgesetzter Teerapplikationen auf die Haut aus den Untersuchungen Yamagiwas, Fibigers und anderer Autoren (vgl. weiter unten) kennen gelernt haben, ist, so hochinteressant die Resultate sind, doch vielfach schwer deutbar, da dabei mit einem unendlich komplizierten, zum größten Teil unbekannten Gemisch gearbeitet wird. Wir wissen nicht, welchen Stoffen die für uns wichtige, carcinomogene Fähigkeit zukommt, ja nicht einmal wieviel und was von den beobachteten, außerordentlich mannigfaltigen Gewebsveränderungen auf Rechnung unwichtiger Neben- und Begleitprodukte zu setzen ist. Eine genaue Analyse und damit eine tiefere Erkenntnis des primären und essentiellen Vorgangs ist erst denkbar, wenn wir die Ca.-erzeugenden Substanzen in ihrem Aufbau, ihrem Wesen und ihrer Wirkung genau kennen werden.

Eine erste Etappe auf diesem langen und schwierigen Wege stellt die folgende Untersuchung dar.

In der folgenden Arbeit soll über Versuche zur experimentellen Erzeugung von Carcinomen durch einige aus Teer dargestellte Fraktionen und ihre Destillate berichtet werden.

Bevor wir über die eigenen Experimente berichten, möchten wir kurz die bisherigen Versuchsergebnisse der künstlichen Krebserzeugung überblicken.

Durch die Injektion von Scharlachrotöl und von Sudan III unter die Haut des Kaninchenohrs konnte bekanntlich als erster B. Fischer eine deutliche Epithelwucherung hervorrufen. Zahlreiche Nachprüfungen und Modifikationen seiner Experimente, sowohl mit den von ihm verwendeten als auch mit völlig anders konstituierten Substanzen (Indol, Skatol, Pyridin usw.) wie auch Modifikationen der Applikationsweise (Subcutane Injektion in Öllösung, Aufstreuen von Pulvern, Aufpinseln usw.) und in der Wahl der Versuchstiere blieben entweder vollständig erfolglos oder führten nicht über atypische Epithelproliferationen mit Horncystenbildung hinaus, meist verbunden mit stark entzündlichen Veränderungen im Bindegewebe (Jores, Stahr, Stoeber, Stoeber u. Wacker, A. W. Meyer, Wessely, Wacker u. Schmincke, Haxthausen, Leuenberger, Sachs u. A.) Epithelverdickungen in der Schleimhaut gelang es Haga hervorzubringen. Echte Carcinome mit Scharlachrot erzeugten aber nur die japanischen Autoren Yamagiwa und Ohno durch Injektion in Hühnereileiter (von 41 Tieren 3 positiv), wobei eine metastatische Aussaat auf das Peritoneum entstand. Bei all diesen Experimenten kam man weder über die Wirkungsweise der Substanzen (Angreifen an Epithel, Bindegewebe oder Gefäßen usw.) noch über den Ausgangspunkt der Wucherung (Deck- oder Follikelepithel) zu einer einheitlichen Auffassung.

Erst als man dazu überging, an Stellen der oben genannten Stoffe Teer zu verwenden, gelangte man zu wirklichen Erfolgen, d. h. zur beliebigen experimentellen Erzeugung von chemisch ausgelösten Carcinomen. Es war zwar schon lange bekannt, daß bei Arbeitern der Teer-, Paraffin- und Brikettindustrie sich mit einer gewissen Regelmäßigkeit eine charakteristische Dermatose der Haut entwickelt, bestehend in Entzündung, Pigmentation, chronischer Verdickung, Hyperkeratose und schließlich, oft nach sehr langer Latenz, Erscheinen von Warzen,



die malign degenerieren und zu Cancroiden führen können (Volkmann, Tillmanns, Schuchardt, O'Dovonan u. a.).

Schon im Jahre 1889 suchte Hanau, allerdings noch mit negativem Resultat (wohl einzig wegen zu kurzer Versuchsdauer), durch Aufpinseln von Teer und Pech Carcinome auf der Rattenhaut zu produzieren. Ebenso erfolglos blieben die Experimente von Cazin (Hund), Brosch (der an Meerschweinchen mit Paraffin geringe Epithelverdickungen erhielt), Stahr (Ratte und Maus), Ullmann (Einspritzen von Paraffinöl ins Kaninchenohr), Haga (Pech). Die entscheidenden Fortschritte auf diesem Gebiete verdanken wir den japanischen Forschern Yamagiva und Ichikawa, welche die ersten positiven Resultate ihrer künstlichen Krebserzeugungen am Kaninchenohr erhielten (1915). Mittels Teer, das sie in Intervallen von 2—3 Tagen auf die Ohrhaut aufpinselten, konnten sie in einem gewissen Prozentsatz bei einer Versuchsdauer von nicht unter 150 Tagen Cancroide mit Metastasen in die zunächst gelegenen Lymphdrüsen produzieren. Bei der größten Zahl von Ohren entstehen benigne Tumoren. Diese zeigen eine starke Verdickung der Stachelzellschicht, die, in die Tiefe einsprossend, die Cutis mit ihren Gefäßen in die Höhe hebt, und so zu papillomartigen Bildungen führt. Die Hyperkeratose ist oft so stark, daß es zu hohen, hauthornartigen Kegeln kommen kann. Die malignen Tumoren, die in wenigen Fällen daraus resultieren können, wachsen infiltrativ, ulcerieren bisweilen und zeigen schwachgefärbte in der Größe ziemlich variable Epithelzellen. Die benignen Tumoren leiten die Autoren von den Haarfollikeln ab (Folliculo-epithelioma). Für die maligne Degeneration inkriminieren sie neben der lange fortgesetzten Teerbepinselung eine deutliche schleimige Degeneration des Bindegewebes. In einer späteren Veröffentlichung berichten Yamagiwa und Ichikawa auch über künstlich erzeugte Cancroide in Kaninchenmilchdrüsen, hervorgerufen durch Injektion von Teer in Lanolin oder Wasseraufschwemmung.

Tsutsui wiederholte die Teerbepinselung an weißen Mäusen, und rief dabei in die Lungen metastasierende Hautkrebse hervor. Fibiger und Bang wiederholten diese Versuche in größerem Maßstabe und beschreiben in einer Monographie die Resultate, die auch sie nach der Teerpinselungsmethode an albinotischen Mäusen erzielten (1920/21). Bei allen ihren Tieren entstanden nach etwa 3 Monaten kleine, verrucöse Tumoren, meist mit enormer Hyperkeratose, aus denen sich nach etwa 180 Tagen bei 28 von 30 Mäusen echte, infiltrativ wachsende Hornperlenkrebse entwickelten, zum Teil mit Metastasen in Lymphdrüsen. Histologisch fanden sich in zwei Tumoren Partien, die als Spindelzellen-Sarkome gedeutet wurden. Die Transplantation dieser gemischten Geschwülste ergab schon nach der zweiten Generation nur noch Sarkomgewebe. Fibiger und Bang entscheiden bis jetzt weder darüber, ob die maligne Tumorbildung nur sekundär aus gutartigen Vorstadien, als Komplikation, sich ausbildet, noch darüber, ob die Epithelproliferation vom Deck- oder Haarbalgepithel ausgeht. Die Sarkombildung betrachten sie nicht als eine sekundäre Wirkung des wachsenden Epithels auf das Stroma, sondern wohl eher als eine Teerwirkung.

Nicht unerwähnt darf bleiben, daß auf nicht chemischem Wege Fibiger schon früher (vor den Japanern) die experimentelle Krebserzeugung geglückt ist. Ihm kommt das gewaltige Verdienst zu, überhaupt als Erster die Möglichkeit, Carcinom auf künstlichem Wege hervorzurufen, bewiesen zu haben. Schon im Jahre 1912 war es ihm gelungen, durch Verfütterung von Küchenschaben, die eine gewisse Nematodenart (Spiroptera neoplastica) enthalten, neben bisweilen hochgradigen Entzündungserscheinungen am Vormagen und manchmal am Zungengrund metastasierende Epitheliome vom Typus der Cancroide zur Entstehung zu bringen.



Vielleicht durch rein mechanische Reize haben Stahr und Secher ziemlich hochgradige Epithelproliferationen am Zungengrund von Ratten erzeugen können. Diese Epitheliome treten auf nach langdauernder Haferverfütterung, bei der die dem Hafer aufsitzenden feinen Haare sich in der Papilla circumvallata einkeilen. Neben Hornperlenbildung in den tieferen Epithelsprossen wurde aber nie infiltratives Wachstum, noch Metastasierung beobachtet.

Erst nach Abschluß der vorliegenden Arbeit erschien die Mitteilung von Bierich und Möller (Münch. med. Wochenschr. Nr. 42, 1921) die ebenfalls Teerversuche mit positivem Resultat gemacht haben. Auf ihre theoretischen Überlegungen kann hier nicht eingegangen werden, da ausführliche Belege noch nicht vorliegen.

Über Versuche, die Ergebnisse der Teerversuche auf bestimmte im Teer enthaltenden Fraktionen und Bestandteile zurückzuführen, ist abgesehen von der vorläufigen Mitteilung von Bloch und Dreifuss, noch nichts bekannt. Vorliegende Arbeit stellt eine erweiterete Ausführung dieser Mitteilung dar [1]).

Versuchsmaterial und Methodik.

Es wäre zu umständlich und würde zu viele Wiederholungen verursachen, wenn wir unser gesamtes Versuchsmaterial, das sich über viele hundert Mäuse, zahlreiche Kaninchen und Meerschweinchen erstreckt, hier in extenso bringen würden. Wir beschränken uns in Bezug auf die Tierart auf weiße Mäuse, da wir mit diesen die weitaus schönsten Ergebnisse erzielt haben. Die Kaninchen berücksichtigen wir nur bei Gruppe III. Bei den Meerrchweinchen haben wir im Beginn nur negative Resultate gehabt und sahen deshalb bei dieser Tierart von einer Fortsetzung der Versuche ab, um so mehr, als sich mit ihnen schon aus äußeren Gründen niemals so zahlreiche Gruppen und Untergruppen hätten dem Experiment unterziehen lassen, wie das bei den weißen Mäusen der Fall ist.

Auch in bezug auf die zur Bepinselung angewendeten Substanzen müssen wir uns aus gleichen Gründen hier Beschränkungen auferlegen. Es sind gegenwärtig über 90 Mäusegruppen mit unter sich verschiedenen, ganz bestimmten und weitgehend gereinigten Fraktionen des Ausgangs-

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Die Literatur über das arteficielle Teercarcinom hat sich inzwischen, wie zu erwarten, vermehrt. Ich erwähne: H. F. Deelman (Niederl. Inst. f. Krebsforschung), Over het entstaan van kwaadaardige gezwellen (Kanker en Sarcoom) door werking van teer (Nederl. Tijdschrift voor geneeskunde, 1921, Nr. 20), — R. Bierich, Zur Energetik der Bildung maligner Tumoren (Zeitschr. f. Krebsforschung **18**. 1921) mit interessanten allgemeinen Betrachtungen über die Energetik der Geschwulstbildung, — B. Lipschütz, Zur Frage der experimentellen Erzeugung der Teercarcinome, wichtige Beobachtungen über Pigmentbildungen enthaltend (Wiener klin. Wochenschr. 1921, Nr. 51), — Roussey, Leroux et Peyre, Le cancer expérimental du goudron (Presse méd. 1922, S. 118); ferner Murray (Cancer research fund 1921). Alle diese Arbeiten beziehen sich, zum Unterschied von der vorliegenden, nur auf die Applikation des, schon von Yamagiwa verwendeten Rohteers, ohne den Versuch einer weitergehenden Analyse (abgesehen von As-Bestimmungen).



materials oder mit chemisch reinen Körpern der gleichen Provenienz in Behandlung. Über diese Versuche, speziell über ihren chemischen Teil, wird später zusammenfassend berichtet werden. Hier, wo es uns zunächst auf eine erste Darstellung des klinischen und histologischen Teils ankommt, sind nur 2 Gruppen, die eingangs schon mehr charakterisiert worden sind, in Berücksichtigung gezogen, nämlich Gruppe V (über 370° siedende indifferente Körper und ihre Destillate) und Gruppe III (niedriger siedende indifferente Körper mit geringer prozentualer Beimischung höherer).

Als Vergleich folgt eine Maus, die mit dem schon von Yamagiwa und Ichikawa, Tsutsui und Fibiger verwendeten Rohteer behandelt wurden.

In Gruppe V bringen wir die Protokolle von 13 Versuchen. Die Auswahl wurde so getroffen, daß sich eine ansteigende Skala von eben beginnender Tumorbildung bis zur völligen Ausbildung höchst maligner, metastasierender Carcinome ergibt. Dagegen haben wir, um nicht die Arbeit zu stark anschwellen zu lassen, davon abgesehen, Parallelen aus denselben Stadien zu häufen, wenn nicht klinisch oder histologisch wichtige Besonderheiten dabei zutage traten.

Die Gruppe III besteht aus 3 Mäusen, eine mit benignem Tumor, 2 mit Lungentumoren, wovon allerdings der primäre Tumor bei der einen leider nicht untersucht werden konnte. Es ist aber ausdrücklich zu bemerken, daß bei dieser Gruppe, im Gegensatz zur Gruppe V, bei welcher der Prozentsatz der positiven Resultate 100 beträgt, die Mehrzahl der Versuchstiere überhaupt nicht mit Tumorbildung reagierte. Daß kann allerdings daran liegen, daß es hier auch bei den positiven Fällen, wiederum im Gegensatz zur Gruppe V, sehr viel länger dauert, bis es zur Entwicklung einer malignen Geschwulst kommt. Die nach etwa 90 Tagen, wie gesagt nur in einer Minderzahl, auftretenden Geschwülste bleiben sehr lange Zeit hindurch klinisch wie histologisch durchaus gutartig. Erst sehr spät ($^3/_4$—1 Jahr) stellt sich in den wenigen positiven Fällen ein spontanes Weiterwachstum sowie der Übergang zur Malignität ein. Zum Vergleich und zur Ergänzung haben wir in Gruppe III auch einen der Kaninchenversuche herbeigezogen. Die Tumoren, die an den Kaninchenohren auftreten, zeigen histologisch weitgehende Ähnlichkeit mit den entsprechenden Mäusetumoren (vgl. später), bewahren aber bis zum Schluß einen durchaus gutartigen Verlauf.

Noch ein Wort zur Methodik. Sie ist außerordentlich einfach und besteht darin, daß die Haut der Tiere, — in unseren Versuchen auf der hinteren Hälfte des Rückens bei Mäusen, bzw. am Ohr beim Kaninchen — mit der betreffenden Substanz regelmäßig, jeden 2.—3. Tag, mit einem harten Pinsel eingerieben wird. Vor der ersten Bepinselung wird der Mausrücken mit Tondeuse oder Schere geschoren. Manche Fraktionen



und auch gewisse Reinsubstanzen zeigen dabei eine erhebliche Toxicität, sodaß der Abgang der Tiere oft ein recht bedeutender ist. Von einem gewissen Moment an, der in den Einzelprotokollen vermerkt ist, wird die Bepinselung ausgesetzt und die spontane Entwicklung weiter verfolgt.

Versuchsprotokolle.

A, Gruppe V.

Maus Nr. 3.

Krankheitsverlauf:

Haarausfall nach 8 Tagen. Nach ca. 4 Monaten treten die ersten kleinen, etwa stecknadelkopfgroßen Wärzchen in ziemlich großer Zahl an der bepinselten Stelle auf, z. T. bereits etwas erodiert. Daneben sind kleine flache Erosionen. Nach 2 weiteren Monaten haben die Tumoren an Zahl und Größe zugenommen, sind teilweise fein papillär und zeigen eine verhornte warzenartige Oberfläche.

Die Maus wird am 173. Tag der Behandlung getötet und die ganze Rückenhaut in Serienschnitte zerlegt.

Die Sektion des Tieres ergibt nichts besonderes.

Histologischer Befund.

Die Epidermis ist über große Strecken hin vollständig normal, Basalschicht mit kubischen Zellen, darüber 2—3 weitere Zellagen, wovon die oberste Ceratohyalinkörnchen enthält. Hornschicht dünn, Follikel nur noch ganz spärlich vorhanden, meist atrophiert. Über große Strecken fehlen sie vollständig.

Die Cutis ist im ganzen ziemlich zellreich. Sonst wenig verändert. Tiefe Gefäße stellenweise erweitert.

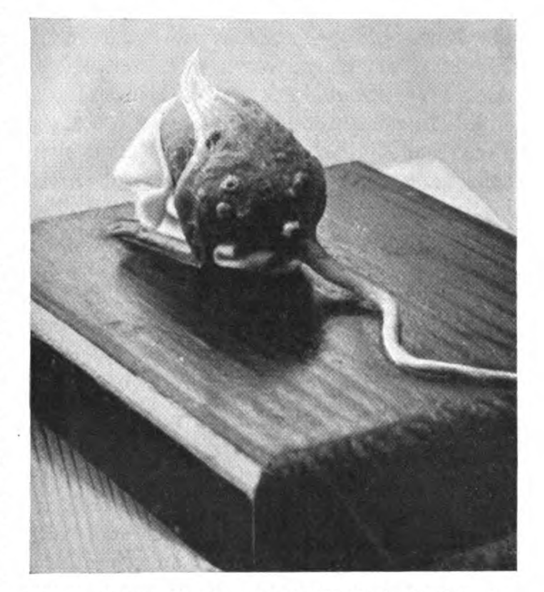


Abb. 1. Gruppe V, Maus Nr. 8 (173. Tag). Multiple, verrucöse, teilweise ulcerierende kleine Tumoren. (Photo nach Moulage.)

Wir haben an der Epidermis zunächst 2 Hauptarten von Veränderungen zu unterscheiden, zwischen denen sich alle möglichen Übergänge finden, nämlich 1. mehr diffuse, 2. umschriebene, tumorartige Wucherungen.



Abb. 2. Maus Nr. 8, Gruppe V. Tumoren im Anfangsstadium. Hautschnitt, Vergr. A, Ok. 2 (Zeiss). *a* = Primär polymorphzelliges Epitheliom (noch ohne infiltratives Wachstum); *b* = Hautfalte; *c* = Primäres Epitheliom mit normalem Stachelzelltypus; *d* = Diffuse Epidermisverdickung.

1. Diffuse Veränderungen:

An zahlreichen Stellen geht die normale Epidermis in eine solche über, welche an Dicke jene um das etwa $1^1/_2$—3fache übertrifft. An der Verdickung beteiligt sich vor allem die Stachelzellschicht, dann aber auch das Stratum granulare, das

für sich allein die Dicke der normalen Epidermis erreichen kann, und aus 2—3 manchmal noch mehr, mit reichlichen Keratohyalinkörnchen versehenen Zelllagen besteht. Die Riffzellen haben den normalen Typus bewahrt, nur sind sie häufig etwas größer und zeigen ein leichtes, intrazelluläres Ödem. Der Kern ist öfters von einer hellen Zone umgeben. Die Zellen sind fest aneinander gefügt. Gegenüber normalen Hautpartien erscheinen die Kerne chromatinreich. Die Hornschicht ist mäßig verdickt. Interzelluläre Lücken fehlen. In der Cutis sind besonders die fixen Bindegewebszellen vermehrt. Hier und da finden sich Überreste untergegangener Follikel als dunkle, schollige Massen. An manchen Stellen senkt sich die wuchernde Epidermis knospenartig etwas in die Tiefe. Derartige Knospen entwickeln sich allmählich aus der diffusen Verdickung heraus, oder sie treten ziemlich unvermittelt auf. Hier kann die Epidermis bereits aus 8, 12 und mehr Zelllagen bestehen. Man hat den Eindruck, daß derartige Vorwölbungen besonders an Stellen auftreten, wo früher Follikel saßen. An diesen Punkten senkt sich auch die Hornschicht oft tief in die Epidermis hinein. Der erweiterte Follikel kann in der Tiefe als Horncyste persistieren, oder aber die Überreste des Haares sind nur noch als ganz atrophische Keratinstreifen vorhanden. Was noch an erkennbaren Follikeln vorhanden ist, erscheint oft als ganz atrophische schmale, Epithelleiste. Derartige Epithelverdickungen finden sich an zahlreichen Stellen der Schnitte in sehr verschieden ausgeprägtem Grade. Hier und da, im ganzen aber nur selten, ist innerhalb derartiger verdickter Stellen ein deutlicher Status spongiosus zu konstatieren, indem die Zellen der Stachelschicht durch ziemlich breite, von Protoplasmafäden durchzogene Lücken voneinander getrennt sind. Eine Durchwanderung von Leukocyten in der Epidermis findet sich in diesem Stadium noch nicht. Die Cutis ist ödematös, zellreicher als normal, die tiefen Gefäße erweitert.

2. Umschriebene, geschwulstähnliche Veränderungen:

Dies sind etwas längere und kürzere, ovale, manchmal spitz zulaufende Exkrescenzen, am ehesten zu vergleichen mit beginnenden Stadien von spitzen Condylomen. Die Oberfläche ist häufig fein papillär, gewellt und etwas hornig. Die Wärzchen sind schon makroskopisch sehr deutlich sichtbar, überragen die Oberfläche der Haut, meist sind sie etwas über stecknadelkopfgroß. An ihrem Aufbau beteiligen sich fast ausschließlich die epithelialen Zellen. Wir können zwei Arten von solchen Geschwülsten unterscheiden, nämlich:

a) Einfache, hypertrophische Epitheliome ohne wesentliche Änderung des Zellcharakters. Fast die ganze Exkrescenz besteht aus Epithel. Dasselbe senkt sich in mehr oder weniger regelmäßigen Zügen und Sprossen von der Basalschicht der Epidermis aus in die Tiefe. Zwischen den einzelnen Epithelzügen bleiben schmale Streifen eines sehr lockeren, wenig entzündeten Bindegewebes. In den Epithelhaufen hier und da geschichtete Hornkugeln. Die Deckepidermis selber ist an diesen Stellen ebenfalls verdickt. In den Sprossen selber liegen die Zellzüge durchaus geordnet und gleichmäßig. Die Zellkerne sind nicht polymorph, die Grenze gegen das Bindegewebe ist zu scharf. Doch erscheinen die Zellen oft kleiner, mit schmäleren Protoplasma, die Kerne dichter beieinander liegend, so daß man den Eindruck einer erheblichen Kernvermehrung hat. Die Kerne selber sind dunkler gefärbt und, wie schon bemerkt, sehr wenig polymorph. Manche sehen direkt etwas pyknotisch aus und zeigen eine gleichmäßig dunkle Färbung mit Hämatoxylin. Zahl der Mitosen etwas vermehrt. Um die Hornperlen herum finden sich stets Keratohyalin-haltige Zellen.

b) Polymorphzellige (dysplastische) Epitheliome: An einer Stelle findet sich ein ebenfalls etwa stecknadelkopfgroßes, die umgebende Haut convex überragendes und in die Tiefe napfförmig sich einsenkendes Knötchen, das schon



makroskopisch durch seine dunkle Färbung auffällt. Mikroskopisch besteht das Gebilde hauptsächlich aus Epithel. Es setzt sich aus massigen, teilweise breiten, unter sich verbundenen Epithelzügen zusammen, die sich von der Deckepidermis heruntersenken. Zwischen ihnen sind ganz schmale, gewundene Papillen ausgespart. Die Papillen bestehen aus einem auffallend lockeren, breitmaschigen Bindegewebe mit zahlreichen erweiterten Capillaren. Stellenweise nehmen diese den ganzen Papillendurchschnitt ein. Sie sind von einer schmalen Endothelschicht ausgekleidet.

Der epitheliale Anteil nimmt etwa $^5/_6$ des ganzen Tumors ein. Auf der einen Seite setzt er sich ziemlich unvermittelt von der normalen Epidermis ab, auf der anderen Seite ist der Übergang ein mehr allmählicher. Die untere Grenze des Tumors gegen die Cutis zu ist durchaus scharf und glatt in einer breiten konvexen Linie, so daß das ganze epitheliale Gebilde napfförmig in die Haut versenkt erscheint. In den Randpartien löst sich der Tumor in schmälere, lange Epithelleisten auf. Der Übergang des Tumorgewebes in die Deckepidermis, von der es abstammt, ist ein ganz allmählicher, so daß sich nicht sagen läßt, wo die Epidermis aufhört und wo der eigentliche Tumor beginnt. Die wellig verlaufende Oberfläche des ganzen Gebildes ist von einer breiten, lamellären Hornschicht bedeckt, die sich an 2 Stellen zapfenförmig in Vertiefungen des Tumors hineinsenkt.

Der eigentliche Tumor (s. Abb. 4) bietet auch mikroskopisch einen sehr merkwürdigen, geradezu bizarren Eindruck. Er ist im Zentrum und in der Tiefe intensiver gefärbt als an den Randpartien. Die Zellen sind sehr verschieden groß; die Zellkerne variieren so außerordentlich stark und so willkürlich in Größe, Gestalt und Färbung, daß dadurch der Eindruck des Ungeregelten zustande kommt. Diese Polymorphie der Kerne ist schon bei schwacher Vergrößerung ganz auffallend. Neben normalen Kernindividuen sieht man, in ganz regelloser Anordnung, kleine pyknotische Zwergkernchen und dazwischen wieder, ganz unregelmäßig verteilt, größere, die normalen vielfach übertreffende Kerne in allen Übergängen bis zu ganz excessiven Exemplaren, die so groß und oft noch viel größer sind, als eine ganze normale Epidermiszelle. Die meisten Kerne, auch die Riesenformen, sind außerordentlich chromatinreich, mit Hämatoxylin dunkel gefärbt, ohne erkennbare Kernstruktur. Sie fallen schon bei schwacher Vergrößerung wie Kleckse in die Augen. Seltener sind hellere Kerne mit sehr deutlichen Chromatinfäden und Kernkörperchen. Die Form der Kerne ist meist rundlich, bei den größeren auch oval, doch kommen auch birnförmige, längliche und ganz unregelmäßig gewundene Formen vor. Am dunkelsten gefärbt sind einerseits die pyknotischen Mikrokerne, andererseits die Riesenkerne. Alle diese Formen finden sich ungeregelt neben und durcheinander gewürfelt, sowohl in der Tiefe der Geschwulst, als auch in den oberen Schichten bis nahe an die Hornschicht heran. Dadurch entsteht der merkwürdig unordentliche, wie zufällig zusammengewürfelte Eindruck, der dieses ganze Gebilde gegenüber der normalen Epidermis und gegenüber der zuerst beschriebenen Geschwulst auszeichnet und der an Bilder aus dyskeratotischen und präcancerösen Affektionen der menschlichen Haut erinnert. Hier und da sind die großen Kerne auch von einem hellen ungefärbten Hof umgeben.

Die Kerne der untersten Basalschicht des Tumors sind im allgemeinen kleiner und etwas regelmäßiger, oft von mehr kubischer Form. Auch das Protoplasma nimmt an der Polymorphie bis zu einem gewissen Grade teil, indem es teilweise nur einen schmalen Saum bildet, während es in anderen Zellen viel breiter ist. Es ist meist homogen, in manchen Zellen auch fein wabig gebaut. An den Randpartien des Tumors gegen die normale Epidermis zu ist die Färbung viel heller. Vielfach finden sich hier im Protoplasma Vacuolen (altération cavitaire). Auch



zwischen den Epithelzellen finden sich hier vielfach Lücken ausgespart. Zwischen den vakuolisierten Zellen liegen normale. Die Zahl deutlicher Mitosen ist kaum vermehrt. Selten finden sich 2 Kerne in derselben Zelle. Hier und da sind in der gewucherten Partie Ansätze zu Hornperlen zu sehen.

Weitere Veränderungen in den folgenden Schnittserien: Es finden sich Stellen mit papillär gebauter, stark verdickter Epidermis, die in allen Schichten vermehrt ist und eine dicke Hornauflagerung zeigt. Der Charakter der einzelnen Zellen entspricht der normalen Epidermiszelle. Dann finden sich noch an anderen Stellen Tumoren vom Typus a, breite vielfach plattenartige, in die Tiefe strebende Epithelzüge, mit sehr starker Akanthose, und innerhalb der Proliferationen typischen Hernperlen. Keine Zellatypien.

In den folgenden Schnitten wächst sich ein solches Gebilde zu einem, 3 : 2 mm Durchmesser haltenden, die Haut überragenden Tumor aus. Der Tumor ist lappig gebaut und besteht mikroskopisch fast nur aus Epithelzellen. Diese liegen in vielfach quer und schräg getroffenen Nestern und Strängen dicht beisammen. Zwischen ihnen Streifen eines lockeren Bindegewebes mit zahlreichen Fibroblasten. Die Tumorzellen sind größer als normale Epidermiszellen, etwas ödematös, blasser, ohne ausgesprochene Polymorphie. Auffallend ist die starke Verschiedenheit im Chromatinreichtum und der Tinktionsfähigkeit der Kerne. Zahlreiche Hornperlen in allen Stadien der Ausbildung. Manchmal besitzen nur isolierte oder ganz wenig zusammenhängende Zellen Keratincharakter; ihre Kerne sind zusammengeschrumpft, pyknotisch. Dann wieder sieht man größere geschichtete Hornperlen, von einer schmalen Reihe Körnchenzellen umgeben. Die Hauptmasse des Tumors besteht aus großen und schön ausgebildeten Stachelzellen mit scharfer Begrenzung. Das Ganze macht einen durchaus benignen Eindruck. Nirgends findet sich ein Einbruch in das tiefe Bindegewebe oder losgelöste Epithelzapfen.

In den folgenden Schnitten wiederholen sich die bereits beschriebenen Bilder. Nur an einem etwas größeren Tumor (s. Abb. Nr. 3), der im übrigen den zuletzt beschriebenen an Aufbau vollständig analog ist, tritt ein neues Moment auf. Hier lösen sich nämlich kleinere Epithelsprossen vom Haupttumor los und liegen isoliert im tiefen Bindegewebe. Das letztere ist hier sehr zellreich und trägt deutliche Zeichen von Entzündung. Auch Mastzellen treten hier auf. Die Tumorzellen selber zeigen hier einen großen, meist stark gefärbten, rundlichen oder ovalen Kern, mit deutlichen Kernkörperchen. Die Muscularis wird hier nirgends erreicht.

Zusammenfassung:

Anfangsstadien der Tumorbildung vor Beginn des eigentlichen malignen Wachstums.

Makroskopisch: Multiple, teils etwas erodierte, teils verruköse, meist etwas über stecknadelkopfgroße Tumoren.

Mikroskopisch: Die Epidermis ist haarlos, mit Follikelresten, zum größten Teil noch von normalem Bau. Daneben teils mehr diffuse, teils mehr umschriebene Verdickungen, meist mäßigen Grades. Die Hypertrophie betrifft sämtliche Schichten der Haut und kann an umschriebenen Stellen das 3—4fache der normalen Haut betragen. Die einzelne Zelle ist in diesen Hautpartien oft größer als eine normale Epidermiszelle und hat hier und da verändertes Protoplasma. Im ganzen aber sind Form und Färbbarkeit noch durchaus innerhalb der normalen Grenzen.



Die umschriebenen Tumoren stellen *papillär gebaute Epitheliome dar*, durchwegs mit scharfer Begrenzung nach unten, sie erreichen die Muskularis nirgends.

Der größte Teil dieser Epitheliome hat histologisch durchaus gutartigen Charakter und besteht aus akanthotisch gewucherten, vielfach

Abb. 3. Maus Nr. 8, Gruppe V. (AA, Ok. 4, Tub. 148.) Cancroid im Beginn, mit losgelösten Epithelinseln.

zu Verhornung neigenden Epithelzellen, die sich vom Typus der normalen Epidermiszelle in Anordnung und Form nicht weit entfernen. An einer Stelle unterhalb eines solchen Tumors finden sich losgelöste isolierte Epithelinseln.

Ein Epitheliom zeichnet sich vor den andern aus durch die *außerordentliche Polymorphie seiner Zellen und ihrer Kerne und Kernkörperchen* sowie durch die ganz willkürliche Unregelmäßig-



keit im Aufbau. Die Polymorphie beruht vor allem auf der Vielgestaltigkeit der Kerne: Es finden sich, bunt durcheinander gewürfelt, klecksartige Riesenkerne, pyknotische Zwergformen, helle bläschenförmige, mit

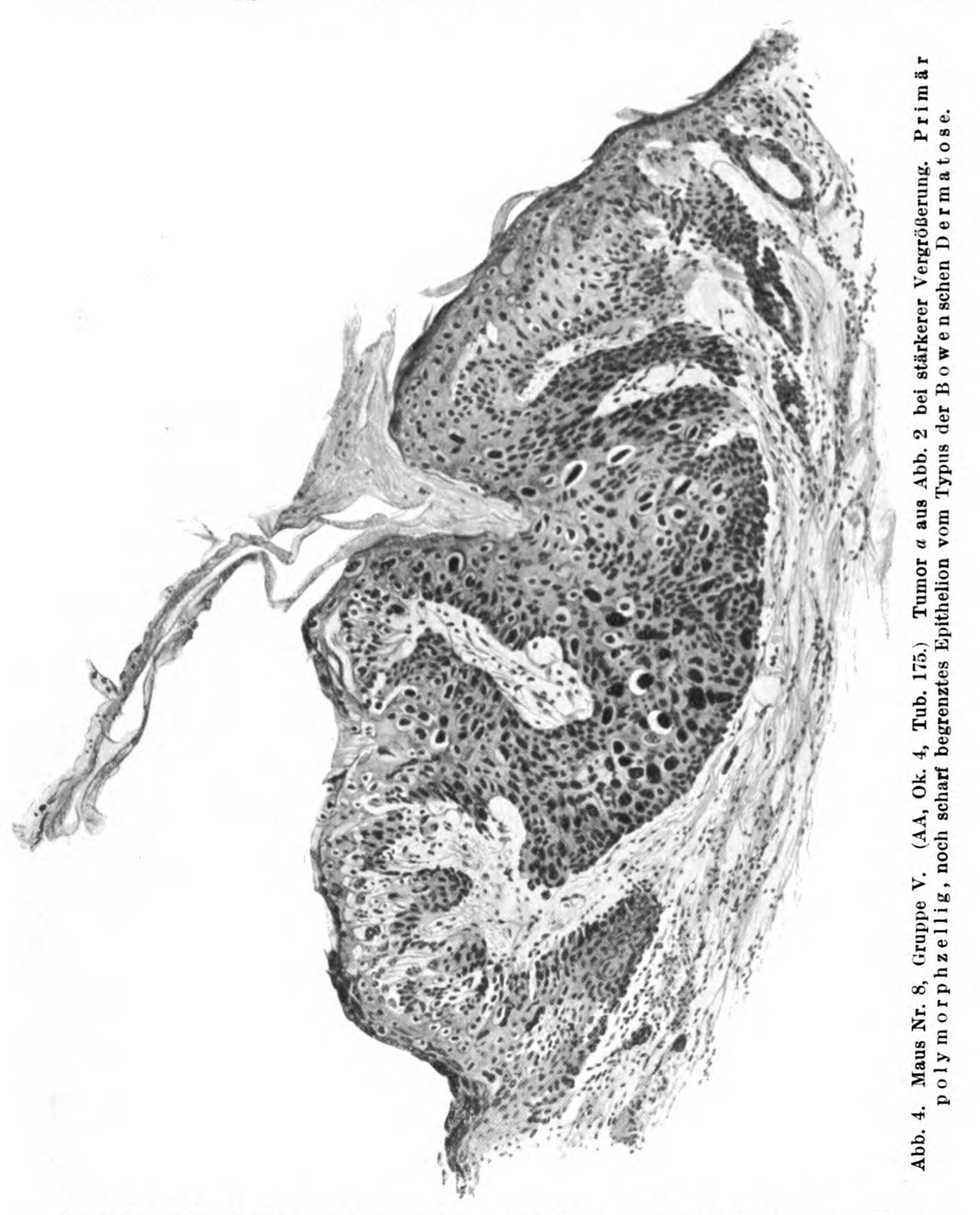


Abb. 4. Maus Nr. 8, Gruppe V. (AA, Ok. 4, Tub. 175.) Tumor *a* aus Abb. 2 bei stärkerer Vergrößerung. Primär polymorphzellig, noch scharf begrenztes Epithelion vom Typus der Bowenschen Dermatose.

distinkten Nucleolen und normalere, stäbchen- und zylinderförmige Kerne. An manchen Stellen haben wir Anklänge an die präkankerösen Veränderungen aus der menschlichen Dermatopathologie (Bowen). Im lockeren Bindegewebe findet sich eine geringfügige Entzündung und stellenweise starke Gefäßerweiterung.

2. Maus K. F. 3.

Krankheitsverlauf: Auf der nach einer Woche total haarlosen Rückenhaut erscheinen am 106. Tage zwei kleine Papeln von 1—2 mm Durchmesser, die an der Kuppe ein Hornschüppchen tragen.

Beide Tumoren wachsen langsam und zeigen an ihrer ganzen Oberfläche eine sehr starke Verhornung. Der hintere Tumor ulceriert um den 150. Tag ein wenig; der papilläre Ulcusgrund wird aber bald wieder von hyperkeratotischen Massen zugedeckt.

Das Tier geht am 183. Tag spontan zu Grunde mit folgendem klinischen Befund: auf der haarlosen, fein schuppenden Rückenhaut der sehr stark abgemagerten Maus finden sich zwei hintereinander gelegene, verhornte, höckerige Tumoren von ca. $^1/_2$ cm Höhe. Der vordere ist rund und stumpf kegelförmig, der hintere sehr unregelmäßig gezackt.

Sektion: Die beiden Rückentumoren reichen sehr wenig tief, etwa bis zu den obersten Muskellagen, soviel man makroskopisch entscheiden kann.

Die Nieren zeigen beide an ihren oberen Polen multiple, runde, gelbe Herde von bis 2 mm Durchmesser (Abscesse).

Hinter der Harnblase findet sich ein abgekapselter Absceß mit einem Inhalt von dünnflüssigem Eiter. Peritonitis.

Inguinale Lymphdrüsen von Kleinlinsengröße.

Sonst kein besonderer Befund.

Histologischer Befund:

Die Epidermis zeigt eine diffuse Verdickung, die sowohl die Stachelzellschicht, als auch an manchen Stellen sehr deutlich die Keratohyalinschicht betrifft. Follikel fehlen vollständig. In der Cutis sind die Zellen vermehrt. Auffallend ist in diesen Präparaten der außerordentliche Reichtum an Mastzellen. Die Gefäße sind außerordentlich erweitert und strotzend gefüllt.

An mehreren Stellen ist die Hypertrophie der Epidermis in umschriebener Weise stärker ausgesprochen. Es sprossen hier, nebeneinander, breitere und schmälere Epithelzapfen in die Tiefe, zunächst noch mit ganz scharfer Abgrenzung gegen die Cutis und ohne tiefergehende Veränderungen im Charakter und Aussehen. Die Hornschicht ist an diesen Stellen deutlich verdickt. In den hyperkeratotischen Partien scheinen die Riffzellen öfters größer als normal, mit sehr schönen bläschenförmigen Kernen, breitem Protoplasma und gut ausgebildeter Protoplasmafaserung. Hier und da ist der Zusammenhang der einzelnen Zellen gelockert, und es kommt zu spongiosa-ähnlichen Veränderungen. Auch Vacuolisierung des Protoplasma läßt sich bereits beobachten.

An zwei Stellen in den Schnitten sind größere tumorartige Bildungen vorhanden. Es handelt sich um ziemlich mächtige, papilläre Gebilde, die stellenweise ulceriert sind. Die Papillen, welche die übrige Epidermis weit überragen, stellen fast rein epitheliale Zotten dar mit schmalem, bindegeweblichem, gefäßreichem Grundstock. Die Zotten, sowie die Buchten zwischen ihnen sind von einer dicken, z. T. noch Kerne enthaltenden Hornschicht ausgekleidet. Nach der Tiefe zu lassen sich an diesen Partien breite Epithelzüge verfolgen; sie erreichen nirgends die Muskelgrenze, zeigen eine scharfe Abgrenzung und denselben Aufbau wie die übrige Epidermis: Basalschicht, Stachelzellschicht, mit vielfachem Übergang in Verhornung, innerhalb der Epithelzapfen. Immerhin ist zu sagen, daß die Variationsbreite in der Form und Größe der Zellen, ganz besonders aber ihrer Kerne, diejenige der normalen oder nur schwach gewucherten Epidermis bereits erheblich übertrifft. Vielfach trifft man auch im tieferen Bindegewebe gelegene Epithelzapfenverzweigungen, und regelmäßig kommt es innerhalb derselben zu Hornperlenbildung.



Zusammenfassung:

Histologisch Cancroid, noch nicht ausgesprochen malign, weder die Muskelschicht erreichend, noch eine erhebliche Polymorphie aufweisend.

Erste Papeln nach 3 Monaten. Langsames Weiterwachstum. Nach 5 Monaten papilläres Ulcus. Nach 6 Monaten spontaner Exitus an accidenteller Krankheit. Keine Metastasen.

3. Maus K. F. 2.

Krankheitsverlauf:

Totaler Haarausfall an den bepinselten Stellen nach 2 Wochen. Am 64. Tag tritt am Rücken ein Tumor von 3 mm Durchmesser auf: Rund, sehr wenig erhaben, im Zentrum papillär, hyperkeratotisch, der Rand zeigt die gleiche Farbe wie die umgebende Haut. Während dieser Tumor allmählich weiter ulceriert und dabei immer eine papilläre Oberfläche zeigt, erscheinen noch weitere kleinere und größere Papeln über die ganze Rückenfläche zerstreut. Eine von diesen wächst etwas rascher und hebt sich allmählich zu einem 3 mm hohen cornu-cutaneum-artigen Kegel mit wallartiger Basis empor. Die Maus magert sehr stark ab und geht am 142. Tage spontan zu Grunde.

Die Sektion der inneren Organe ergibt nichts Besonderes.

Histologischer Befund:

An einer Seite der Schnittserie findet sich ein papillomatöser Tumor. Die einzelnen Papillen stehen zottenartig aus der Oberfläche hervor. Sie bestehen in der Hauptsache aus akanthotisch gewucherter Epidermis, mit schmalem bindegewebigem Grundstock. Auf der Oberfläche sind die Zotten bedeckt von einer hohen Lage von Horn, das z. T. noch schmale, färbbare Kerne enthält. Auch die breiten Zwischenräume und Buchten zwischen den Epithelzotten sind vollständig von Hornmassen ausgefüllt. Mit den tiefsten Zellzügen erreicht der Tumor die Muskulatur, ohne dieselbe jedoch zu durchbrechen. Auch diese in die Tiefe strebenden Epithelzüge zeichnen sich durch ihre sehr starke Verhornungstendenz aus; überall finden sich in ihnen Hornperlen.

Die peripheren Zellagen dieser Proliferationen zeigen Basalzellcharakter; die Hauptmasse dagegen Riffzellcharakter, mit allen Übergängen zur Verhornung.

Das Bindegewebe unterhalb und zwischen dem Tumorleisten ist mäßig zellreich.

Die Epidermis neben diesem Tumor zeigt eine diffuse Hyperkeratose, und außerdem von Zeit zu Zeit deutliche Hypertrophie. Letztere kommt sowohl durch die Vermehrung der Zellschichten, als auch durch die Vergrößerung der einzelnen Epithelzellen, vor allem derjenigen der Stachelzellschicht, zustande. Das Protoplasma der Zellen ist breiter, oft auch etwas heller gefärbt. Auch die Kerne sind etwas verändert, z. T. größer und blässer als normal, z. T. aber auch kompakter und intensiver gefärbt.

Auffällig ist eine starke Vacuolisation des Protoplasma sowohl in der Basalzellschicht, als auch vor allem in den nächsten höher gelegenen Reihen; sie ist an einer Stelle so stark, daß das Gewebe geradezu schwammartig erscheint. Auch zwischen den Zellen finden sich hier und da Lücken. Die untere Begrenzung der verdickten Epidermis ist nicht überall glatt, wellig, sondern zeigt kleine Vorsprünge. Haare und ausgebildete Follikel fehlen vollständig.

Nun folgt in der Schnittserie der Haupttumor. Er ist bedeutend größer als der zuerst beschriebene. Er zeigt viel mächtigere und zahlreichere Epithelzotten und ein intensiveres Tiefenwachstum, im Prinzip aber denselben Aufbau. Es sind



dieselben auf der Oberfläche hervorragenden, ganz unregelmäßig gestalteten, von hyper- und parakeratotischen Hornschichten bedeckten Epithelzotten, nur viel ausgedehnter, und dieselben in die Tiefe wuchernden, ebenfalls Hornperlen enthaltenden Epithelzüge: kurz das Bild eines papillären Cancroids.

Unterschiede finden sich insofern, als hier die oberflächliche Muskelschicht erreicht und an einigen Stellen auch von den Epithelsträngen durchbrochen wird. Des Ferneren ist der Tumor an einigen Stellen, besonders im Zentrum ulceriert, und es liegt hier eine epithellose, teils stark nekrotische schlecht gefärbte, von einzelnen Eiterherden durchsetzte Gewebsmasse zutage. Die nekrotischen Partien reichen stellenweise bis in die Muskulatur.

Zusammanfassung:

Ulcero-papilläres, infiltrativ wachsendes Cancroid mit starker Verhornung.

Bereits nach 2 Monaten erscheint die ersten Tumoren. Rasches Weiterwachsen zu einem ulcero-papillären Carcinom mit starker Hyperkeratose. Daneben Aufschießen weiterer Papeln, wovon eine Hauthornartig wird. Exitus nach 5 Monaten ohne Metastasen.

Histologisch verschiedene Stadien der Tumorbildung: Einfache, diffuse und umschriebene Epithelhypertrophien mit intra- und extracellulärer Vacuolisation (Status spongiosus). Im Haupttumor epitheliale Zotten mit starker Hyperkeratose an der Oberfläche und sehr gefäßreichem bindegewebigem Grundstock. Im Zentrum Ulceration und Nekrose. In der Tiefe Hornperlen enthaltende Epithelstränge, die die Muskelschicht bereits durchbrechen. Polymorphie der Zellen sehr ausgesprochen.

4. Maus Z.

Krankheitsverlauf:

Totaler Haarverlust der Rückenhaut und leichte Schuppung an der bepinselten Stelle nach etwa einer Woche. Nach 90 Tagen tritt eine kaum sichtbare, flache, polygonale Papel von Hautfarbe an der linken Rückenseite auf. Im Verlaufe der Behandlung erscheinen weitere solche Papeln. Eine davon wächst stärker wie die übrigen, so daß wir am 207. Tag folgendes klinische Bild haben:

Über der Wirbelsäule ein höckeriger, verhornter dunkelbrauner Tumor, der unvermittelt aus der leicht schuppenden, faltigen umgebenden Haut emporschießt. Durchmesser 7 mm, Höhe 6 mm. In dessen Umgebung 5 andere papilläre, verrucaartige Tumoren von 3 mm Höhe und je ca. $^1/_2$ mm Durchmesser.

Die Sektion ergibt keine Veränderungen der inneren Organe; der Tumor selbst reicht nicht tiefer als bis zu den obersten Muskellagen.

Histologischer Befund:

Großer Rückentumor: Zum Teil normale Haut. Dann beginnt die Epidermis in unregelmäßigen Zapfen in die Tiefe zu wuchern, die Zellen sehen gegen die Norm ödematös, geschwollen aus. Die Kerne sind stärker gefärbt und bereits etwas polymorpher, im übrigen aber annähernd normal. An einigen Stellen inter- und intrazelluläre Vacuolisierung. Das Ganze ist überdeckt von dicker, teilweise parakeratotischer Hornschicht, die in die Buchten der Epithelzapfen hineinreicht.

Die Cutis ist sehr zellreich, durch das vordringende Tumorgewebe verdrängt. Stellenweise, besonders in der der ulcerierten Partie, Mikroabscesse. Gegen das Zen-



trum zu nehmen die Epithelwucherungen an Ausdehnung und Größe zu, sie erreichen hier die oberflächliche Muskelschicht und beginnen einzelne Fasern bereits zu umwachsen. Innerhalb der Epithelproliferationen finden sich zahlreiche Hornperlen. Weiterhin ist die Oberfläche des nun vollständig zerklüfteten Tumors ulceriert undvon dickem, aus massenhaften Leukocyten, Fibrin und eingetrocknetem Exsudat bestehenden Krusten bedeckt, der Ulcusgrund nekrotisiert.

Die Muskelschicht ist hier von beiden Seiten vollständig von Tumorgewebe umwachsen, die Tumorzellen selber sind hier kleiner, die Kerne viel kompakter, dunkler gefärbt. Die Septen zwischen den Muskelfasern zeigen eine Vermehrung der Bindegewebszellen, stellenweise bricht der Tumor direkt in diesen Septen durch die Muskulatur. Die Muskelfasern erscheinen hier reduziert. Die Gefäße sind vielfach maximal dilatiert.

Zusammenfassung:

Ulcero-papilläres, die Muskelschicht durchwachsendes Cancroid.

Erster Tumor nach 3 Monaten, bald von weiteren gefolgt. Es sind polygonale, warzenartige Papelchen. Am 207. Tag (Exitus) neben 5 kleineren Verrucae ein großer hyperkeratotischer, z. T. ulcerierter Tumor. Keine Metastasen.

Histologisch handelt es sich um ein papillär gebautes, stark verhornendes Cancroid, das an einer Stelle die Muscularis durchsetzt. Keine erheblichen Zellatypien. Im Ulcusgrund Nekrose, teilweise starke Entzündung bis zur Abscedierung. Gefäße erweitert.

5. Maus Nr. 6.

Krankheitsverlauf:

Haarausfall nach einer Woche. Nach 3 Monaten Auftreten der ersten Tumörchen. Nach Ablauf von 5 Monaten sind 6 kleinere, warzenähnliche, neben einem gut erbsengroßen, flachen, derben, ulcerierten Tumor mit Randwall vorhanden. Aussetzen mit der Bepinselung vom 163. Tage an. Die Tumoren wachsen spontan sehr rasch weiter und verschmelzen zum Teil. Am 204. Tag bietet sich folgendes Bild: Auf der hinteren Hälfte des Rückens finden sich dicht nebeneinander zwei mächtige Tumoren. Der linke Tumor ist rund, 2,2 cm im Durchmesser haltend. Er besteht aus einem mächtigen, die gesunde Haut wurstförmig überragendem, 5 mm breiten und 5 mm hohen Randwall, dessen Oberfläche prall, glänzend, von rötlich-weißer Farbe ist. Die zentrale, von diesem Wall umgebene Partie der Geschwulst ist flach napfförmig vertieft, von einer dünnen, braunen Borke bedeckt. Dieser Tumor steht weit über die linke Flanke des Tieres hinaus, so daß die hintere Körperhälfte eigentümlich verbreitert erscheint. Denselben Bau weist der Tumor rechts auf; er ist aber etwas kleiner (1,2 cm Durchmesser).

Weiterhin verschmelzen die beiden Tumoren, doch so, daß sich in der Mitte eine deutliche Einkerbung erhält. Das Wachstum macht noch Fortschritte. Die Dimensionen sind schließlich 5 : 2,5 cm, die Höhe stellenweise fast 1 cm. Im Zentrum bildet sich eine Auflagerung von Horn und Exsudatmassen. Links greift der Tumor bis auf die Bauchseite über. An einigen Stellen haben sich ziemlich tiefe, nässenden Ulcera gebildet. Spontaner Tod des Tieres am 218. Tage. (Abb. 5.)

Sektion: Der Tumor reicht tief in die Muskelschicht hinein. Mesenterial- und Retroperitoneallymphdrüsen vergrößert, ebenso die Inguinaldrüsen und Axillardrüsen, die derb, etwa halberbsengroß sind. In den Lungen finden sich makroskopisch keine Metastasen.



Histologischer Befund:

a) Rückentumor: Die Oberfläche des eigentlichen Tumors ist zum Teil ulceriert, von eingetrocknetem Exsudat und hochaufgeschichteten Hornlamellen bedeckt. Sie zeigt einen papillären Bau. Die Zotten bestehen aus einem bindegewebigen Grundstock, dessen Bindegewebe oft zellarm und fast durchwegs stark ödematös, stellenweise schleimig und myxömatös umgewandelt ist. Sehr auffallend ist der enorme Reichtum an maximal dilatierten Gefäßen, sowohl im Grundstock der Zotten, als auch unterhalb derselben. Oft finden sich ganze Convolute von erweiterten Capillaren dicht beisammen. Die Bilder erinnern stark an die in Gruppe III beschriebenen.

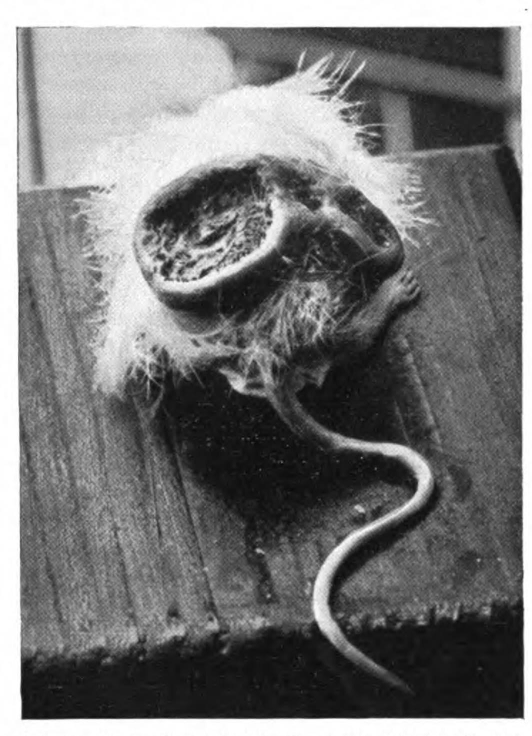


Abb. 5. Maus Nr. 6, Gruppe V. Ausgedehntes flaches Cancroid mit Randwall (letztes Stadium, 200. Tag). (Photo nach Moulage.)

Vom Oberflächenepithel aus ziehen nun Epithelzüge in die Tiefe, die hier zu ganz unregelmäßig gestalteten vielfach verzweigten Krebssträngen und -nestern sich auswachsen und das Bild völlig beherrschen. In diesen Partien sind die Krebszellen noch wenig polymorph, zeigen Stachelzellcharakter. Fast jeder einzelne Zapfen schließt eine mehr oder weniger große Hornperle in sich. Noch weiter in der Tiefe finden wir das Tumorgewebe in mächtigen, kompakten Massen. Es schiebt sich, von den zentralen Partien des Tumors herkommend und infiltrativ in die Tiefe weiter wachsend, unter die teils zottige, teils normale Epidermis vor, und bildet die Erklärung für das makroskopische Aussehen des Tumorrandes (derber, sich vorwölbender Wall, von gespannter, gatter Haut überzogen).

Die Zellen dieser Tumorpartien zeigen nun in der Form viel größere Abweichungen. Der Riffzellcharakter ist vielfach völlig verloren gegangen. Die Kerne sind länglich, birn-, stäbchen-, spindelförmig, oder auch stark aufgebläht. Die Hornbildung wird hier viel seltener und hört schließlich ganz auf. Vor allem aber zeigen sich, je mehr wir in die Tiefe kommen, desto stärkere Regressionserscheinungen: Kernzerfall und starke Abnahme der Tinktionsfähigkeit von Kern und Protoplasma. Hand in Hand geht damit eine starke Reaktion im Bindegewebe, das von Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt ist und einen großen Gefäßreichtum aufweist. Schließlich findet eine vollständige Aufsplitterung des Tumors statt. Seine zum Teil stark deformierten, vielfach zerfallenen Zellen mit oft ganz bizarren Kernformen und manchmal vollständig in kleinste Partikelchen zersplitterten Kernen liegen ganz lose einzeln oder in kleinen Gruppen. Sie sind von Lympho- und vor allem von Leukocyten umgeben. Manchmal sind die Zellen kaum mehr kenntlich. Man findet dann nur noch inmitten eines stark infiltrierten Bindegewebes eine isolierte Hornperle, die der Nekrose Widerstand geleistet hat.

Die starke Leukocyteninfiltration führt in der Nähe des Tumors zu Absceßbildungen.

b) Die Lymphdrüsen zeigen mikroskopisch eine starke Hyperplasie, verbunden mit Sinuskatarrh und intensiver Hyperämie. Keine Carcinommetastasen.

c) Lungen. In den im übrigen normalen Lungen finden sich zerstreut in einzelnen Alveolen, Alveolengängen und kleinsten Bronchiolen kleine Excreszenzen, bestehend aus einigen wenigen Papillen, die von einem stets einreihigen kubischen bis zylindrischen Epithel überkleidet sind. Das sehr schmale Papillenstroma besteht aus wenigen spindeligen Bindegewebszellen. In ihrem Bau zeigen diese Papillome eine weitgehende Ähnlichkeit mit den in Gruppe III beobachteten, größeren Lungenknoten und repräsentieren vielleicht beginnende Stadien derselben Tumorart.

Zusammenfassung:

Ulcero-papilläres, weit in die Tiefe vordringendes Cancroid mit stellenweise hochgradiger Polymorphie und Atypie der Zellen. Gefäßdilatation und starke Entzündung im Stroma. Regressionserscheinungen.

Erster Tumor nach 3 Monaten; bald darauf 6 warzenartige Geschwülstchen, die confluieren. Ausbildung eines 5 cm breiten, 1 cm hohen Tumors mit wulstigem Randwall und teils ulceriertem, teils hauthornartigem Zentrum. Tod spontan, ohne Metastasen nach 7 Monaten.

In den Lungenalveolen multiple, kleinste papilläre Adenome vom selben Typus wie die in Gruppe III beschriebenen.

6. Maus Nr. 7.

Krankheitsverlauf:

Am Ende der ersten Woche ist die Rückenhaut epiliert. Beginn der Tumorbildung nach 3 Monaten. Nach 5 Monaten finden sich 3 kleine Wärzchen von 1—2 mm Durchmesser. Daneben ein 8—9 mm großer, plattenartiger, derber Tumor. Von diesem Zeitpunkt an wird die Maus nicht mehr bepinselt (153. Tag). Endstadium: Am 200. Tag, an dem das Tier spontan zu Grunde geht, findet sich auf dem Rücken ein großer, die ganze hintere Rückenhälfte einnehmender, ulceroserpiginöser Tumor mit wallartigem Rand. Auf der linken Seite ein derber Knoten, in die Tiefe wachsend, am Rande noch mit Epithel bedeckt.

Sektion: Retroperitoneale und inguinale Lymphdrüsen stark vergrößert mit Metastasen. In den Lungen beide Lappen durchsetzt von stecknadelkopf- bis erbsengroßen derben, perlfarbenen Tumoren, teils flach-halbkugelig, teils stark aus der Lunge hervorragend. Das Zentrum der Tumoren ist mattweiß, etwas durchscheinend. Die größten Tumoren sind elfenbeinfarben, höckerig. Die untere Hälfte des rechten Unterlappens ist völlig verdrängt, wobei aber die scharfe Lungenkante erhalten bleibt. Es werden ca. 20 einzelne Metastasenknoten gezählt.

Histologischer Befund.

a) Rückentumor. Von der Peripherie nach dem Zentrum zu lassen sich folgende Veränderungen konstatieren:

Zunächst ist die Epidermis diffus verdickt. Dabei sind die akanthotischen Stellen oft auffallend schlecht gefärbt. Die Verdickungen buchten sich hier und da auch in die Cutis vor. Die Cutis selbst zeigt hier einen mäßigen Grad von Entzündung. Die Hornschicht ist leicht vermehrt. Weiterhin erscheinen neben, zwischen und unter einigen atrophischen Follikeln, unterhalb der intakten Epidermis, die letzten Ausläufer des Haupttumors. Es sind das über die ganze Breite der Cutis zerstreute, meist nicht miteinander im Zusammenhang stehende, schmale



Epithelinseln und -streifen, die wie eingekeilt im Bindegewebe liegen. Diese Zellinseln bestehen meist nur aus wenigen Zellen oder Zellgruppen, die aber durch ihr Aussehen sich deutlich als epithelialer Natur erweisen. Die Kerne sind sehr verschieden groß, annähernd oval, sehr dunkel gefärbt und kompakt, so daß die Kernstruktur wenig deutlich ist. Das Protoplasma ist je nachdem etwas breiter oder schmäler. Diese Tumorinseln liegen in den Spalten eines zellreichen, von zahlreichen Rundzellen durchsetzten Bindegewebes. Einige der Zellgruppen zeichnen sich vor den anderen dadurch aus, daß sie viel heller sind. Ihre Kerne sind groß, bläschenförmig, mit deutlichen Kernkörperchen und ganz zartem Chromatingerüst. Das breite Protoplasma dieser großen Zellen hat bereits die Färbung des Keratins angenommen. Solche noch kernhaltige, bereits vorhornte oder in Verhornung begriffene Zellen finden sich hier häufig. Es handelt sich offenbar um einen ähnlichen Prozeß wie bei der Parakeratose, nur mit dem Unterschied, daß der Kern dabei nicht stäbchenförmig und strukturlos wird, sondern in seiner ganzen Struktur und Größe erhalten bleibt.

Weiterhin folgt eine Partie, die dadurch ausgezeichnet ist, daß an der Oberfläche zottenförmige Papillen zu sehen sind. Auf der Oberfläche der Papillen liegt eine mächtige Hornschicht. Sie selbst bestehen aus einem fibrösen, häufig sehr stark dilatierte Capillaren enthaltenden Stroma und epithelialer Auskleidung. An der letzteren fällt die Polymorphie der Zellen auf, die zum Teil platte Zellen mit Stäbchenkernen, zum Teil polygonale Riffzellen darstellen.

Unterhalb dieser, aus der Oberfläche hervorragenden Papillen ist eine zweite Zone zu unterscheiden. Sie besteht aus einem lockeren, ziemlich zellreichen Bindegewebe, das stellenweise eine ziemlich starke Infiltration mit Rundzellen aufweist. Innerhalb dieses Bindegewebes zerstreut finden sich in großer Menge typischer Hornkugeln. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß diese Hornkugeln von einem meist platten, dünnschichtigen Epithel umgeben sind, dessen Kernfärbung schwach ausgeprägt ist. Zwischen den einzelnen Hornperlen finden sich nicht verhornte Epithelinseln, die aber häufig ein nekrotisches Aussehen haben, sich schlecht färben, und deren Kerne fragmentiert und in Auflösung begriffen sind.

In der Tiefe, unterhalb der oberflächlichen Muskelschicht, folgt dann eine dritte Zone. Sie wird beherrscht von zahlreichen Epithelsträngen. Die Kerne dieser Epithelien sind meist groß, in der Form sehr polymorph, kompakt, ganz dunkel gefärbt, ohne deutliches Kerngerüst. Die einzelnen Zellen und Zellgruppen sind oft durch Spalten voneinander getrennt. Das Bindegewebe ist durch die proliferierenden Epithelien auf schmale Streifen reduziert, sehr stark von Rundzellen durchsetzt.

Weiterhin folgt eine ulcerös-nekrotische Partie des Tumors. An der Oberfläche, zum Teil losgelöst, sind mächtige, mit Sekret und nekrotischen Zellmassen untermischte Hornlager. Das Ulcus ist tief, fast bis auf die tiefe Muskelschicht ausgebuchtet. Der Ulcusgrund von einer aus Exsudat und massenhaften Leukocyten bestehenden Schicht bedeckt. Der bindegewebliche Geschwürsboden ist von polynukleären Leukocyten, Lymphocyten und gewucherten Fibroblasten durchsetzt. Dem Ulcusgrund haften an verschiedenen Stellen noch epitheliale Teile des Tumors an, unregelmäßig gestaltete, zerrissene z. T. flottierende Epithelfetzen, deren Kerne vielfach pyknotisch oder aber im Zerfall begriffen sind und die Kernfarbe sehr stark angenommen haben. Auch Riesenkerne finden sich hier vielfach. Zwischen diesen epithelialen Zellen haben wir zahlreiche, durchwandernde Leukocyten. Auch die Muskelschicht, die teilweise in dem Tumor aufgeht, ist von Infiltraten durchsetzt.

b) Lungen. Die Lungenmetastasen zeigen durchwegs denselben Bau. Sie bestehen aus Carcinomgewebe, dessen Zellen ziemlich stark polymorph und oft



wenig charakteristisch mehr sind. Vielfach zeigen sich erhebliche Regressionserscheinungen. Einen sehr breiten Raum nimmt die Hornbildung ein, die häufig über $^2/_3$ einer Metastase und mehr ausmacht.

Zusammenfassung:

Es handelt sich um ein an der Oberfläche teils papilläres, teils ulceriertes, weit in die Tiefe vordringendes Cancroid mit starker Metamorphosierung der Carcinomzellen. Stellenweise sehr starke Regressionserscheinungen mit erheblichen Reaktionsvorgängen im Bindegewebe.

In der Lunge und in der Lymphdrüsen zahlreiche (über 20 in den Lungen) Metastasen vom Cancroidtypus mit sehr starker Verhornungstendenz, Zellatypie und bedeutenden Regressionserscheinungen.

7. Maus d.

Krankheitsverlauf:

Nach 8 Tagen ist die bepinselte Stelle am Rücken haarlos, leicht schuppend. Nach 88 Tagen wird eine kleine runde, flache, sehr wenig erhabene, 2 mm im Durchmesser haltende Papel von der Farbe der Haut bemerkt, die vom 120. Tage an papillär zerfällt. Zu dieser Zeit treten 3 neue kleine papilläre Tumoren auf. Vom 149. Tage an wird mit der Bepinselung aufgehört. Der erst aufgetretene Tumor wächst bedeutend rascher als die übrigen und zeigt etwa vom 170. Tage an einen raschen ausdegehnten Zerfall an seiner hinteren Circumferenz. Zugleich hebt sich die vordere Partie allmählich zu einem mehrere Zentimeter hohen, kegelförmigen, aus Hormnasse und eingetrocknetem Sekret bestehenden Tumor auf, so daß am 208. Tage, am Tag des spontanen Exitus des Tieres, folgendes Bild zustandekommt:

Die linke Hälfte des Rückens, bedeckt auch auf die rechte übergreifend, ein höckeriger, trockener brauner Tumor von stumpfer Kegelform, 1,8 cm hoch. Ein nicht ulcerierter, epithelbedeckter, glatter Randwall umzieht das Cornu-cutaneumartige Gebilde und reicht auch als Ausläufer bis zum rechten hinteren Oberschenkel hin. Die früher erwähnten übrigen kleinen Tumoren sind in der Bildung des großen aufgegangen.

Unter dem Unterkiefer, die ganze Breite des Kopfes (1,3 cm) haltend, findet sich ein trockener höckeriger $^1/_2$ cm hoher Tumor, aus Horn bestehend, von einem glatten epithelisierten Wall umrandet.

Hinter dem linken vorderen Oberschenkel wölbt sich ein unter normaler behaarter Haut subcutan gelegener stecknadelkopfgroßer Knoten vor.

Der allgemeine Zustand der Maus ist sehr schlecht, sie ist äußerst mager und apathisch (Kachexie).

Sektion: Der Rückentumor geht bis auf die Wirbelsäule, an den seitlichen Partien bis in die Muscularis, nicht ganz auf das Peritoneum. Unter der Hornkuppe findet sich gelblicher, bröckeliger Eiter, der über rötlichem, unregelmäßig papillärem Tumorgewebe liegt. Der Tumor am Unterkiefer erweist sich weder im Zusammenhang mit Lymphdrüsen, noch mit der Thyreoidea. (Entstehung dieser Geschwulst durch vom Tier selbst verschleppte Bepinselungsmasse oder Hautmetastase?).

Die Vorwölbung hinter dem linken Vorderbein erweist sich als vergrößerte glasig durchscheinende Lymphdrüse.

Innere Organe: Die Lungen sind makroskopisch o. B., im Abdomen: 2 vereiterte Retroperitonealdrüsen, sonst nichts Besonderes.

Der histologische Befund ist folgender:

a) Rückentumor. Der Tumor zeigt einen lappigen, papillären Bau. Er setzt sich in der Hauptsache aus sehr verschieden gestalteten Epithelzügen und -nestern zusammen. Die Epithelzüge erstrecken sich in langen, sehr ungleich breiten und vielfach sich verzweigenden Bändern von der Oberfläche in die Tiefe, haben die oberflächlichen Muskellagen vollständig verdrängt und sind ganz nahe an die tiefe Muskulatur sowie an einer Stelle an eine Lymphdrüse angelangt.

Zwischen den Epithelzügen finden sich schmale Streifen eines sehr lockeren und gefäßreichen Bindegewebes. Solche bindegewebigen Partien erstrecken sich an gewissen Stellen als ganz schmale, zwischen den Epithelmassen eingekeilte Papillen bis nahe an die Oberfläche des Tumors. Der Reichtum an neugebildeten, dilatierten und oft strotzend gefüllten Gefäßen in diesen Papillen ist auffällig.

Der epitheliale Anteil des Tumors, der gegenüber dem Stroma weitaus (zu $^7/_8$) überwiegt, setzt sich aus Epithelzellen zusammen, die sich von denjenigen der normalen Epidermis vor allem durch eine gewisse Polymorphie, dann aber auch durch eine gewisse Hypertrophie unterscheiden. Die Kerne sind oval, länglich, in der Größe variierend, meist kräftig gefärbt, zeigen ein deutliches Chromatingerüst und Kernkörperchen. An einzelnen Stellen finden sich auch größere Formen und Doppelkerne neben auffallend kleinen Kernindividuen. Doch erreicht die Kernpolymorphie nicht die hohen Grade wie in manchen anderen Fällen. Auch auffallend chromatinreiche, ganz dunkel gefärbte Kerne kommen an einigen Stellen vor, besonders dort, wo die Kernteilungsfiguren stärker vermehrt sind. Das Protoplasma der Zellen ist teilweise homogen, oft aber zeigt es Vakuolisationen. Die Intercellularfasern sind an manchen Stellen sehr deutlich und erinnern an die entsprechenden Verhältnisse bei spitzen Kondylomen. Auffällig ist, daß die Epithelzellen an manchen Stellen einen fast spindeligen Charakter angenommen haben. Die Kerne liegen hier stäbchenförmig nebeneinander, durch schmale Protoplasmastreifen voneinander getrennt. Nirgends findet sich eine deutliche Keratohyalinschicht, dagegen in kolossalen Mengen, innerhalb des ganzen Tumors zerstreut bis in die tiefsten Epithelproliferationen, massenhaft Hornperlen von jeder Größe. Der Übergang der Tumorzellen in die verhornten Massen findet durchweg sehr rasch und unvermittelt statt. Die einzelne Hornkugel ist gewöhnlich nur von einer oder zwei Lagen ganz platter, hier und da nur einzelne Keratohyalinkörnchen enthaltender Zellen umgeben, worauf sofort das eigentliche Tumorgewebe folgt. Auch von der Oberfläche her senken sich derartige Hornmassen in die Buchten hinein. An einzelnen Stellen lösen sich Epithelzüge vom eigentlichen Tumor los und dringen tiefer in das Bindegewebe.

Das Bindegewebe selber unterhalb des Tumors ist sehr zell- und gefäßreich und repräsentiert einen ziemlichen Grad von Entzündung.

b) Halstumor: (Abb. 6.) Der Tumor ist von kolossalen Hornmassen, die zum Teil noch färbbare Kerne, zum Teil zugrunde gehende Leukocyten enthalten, überschichtet.

Die Deckepidermis ist, soweit noch sichtbar vorhanden, gegenüber der Norm verbreitert und die Retezapfen verlängert. Die Verbreiterung ist durch alle Schichten gleichmäßig.

Die Hauptmasse des Tumors besteht aus Epithelzellenhaufen von jeglicher Form und Größe, die, vielfach sich verzweigend und anastomosierend, in einem lockeren, außerordentlich gefäßreichen Bindegewebe liegen. Die Epithelhaufen enthalten konzentrisch angeordnete Hornmassen jeglicher Größe in sehr großen Mengen. Die Tumorzellen zeigen meist einen intensiver gefärbten Zellkern als das





Deckepithel. Stellenweise sind die Variationen in Färbbarkeit und Größe dieser Kerne ziemlich groß. Die Protoplasmafasern zwischen den einzelnen Zellen liegen häufig weit auseinander; dadurch entstehen Lücken und ein Status spongiosus. Man sieht nicht sonderlich viele Kernteilungsfiguren. In den erweiterten Intercellularlücken finden sich häufig durchwandernde Leukocyten.

c) Lungen: In der stark entzündeten, z. T. atelektatischen Lunge finden sich typische Krebsknoten. Diese entsprechen im Bau und in der Art der Zellelemente vollständig den beschriebenen Hauttumoren. Sie setzen sich aus länglich ovalen, kubischen, auch etwas breiteren Zellen zusammen. Die Zellkerne weisen hier einen höheren Grad von Polymorphie und mehr Kernteilungsfiguren auf als in den Hauttumoren. Inmitten des epithelialen Tumors findet sich eine unregelmäßig geformte, aus typischen Hornlamellen bestehende zentrale Partie.

Zwischen die eigentlichen Krebszellen und die Hornlamellen schiebt sich eine schmale Keratohyalinschicht mit zahlreichen Granula in den platten Zellen ein.

d) Lymphdrüse: Nur am Rande ist noch ein schmaler Streifen normalen Lymphdrüsengewebes vorhanden. Im übrigen ist die Drüse völlig von Tumorgewebe eingenommen. Das Zentrum der Metastase wird gebildet durch eine lockere, aus einzelnen Schichten bestehende, lappig gebaute Hornmasse mit den färberischen Eigenschaften des Keratins, die hier und da, besonders in den Randpartien, noch stäbchenförmige Kerne aufweist. Die Hornmasse setzt sich in die vielen Buchten des Krebsparenchyms hinein fort; zahlreiche größere und kleinere Hornperlen liegen innerhalb der Epithelzüge.

Der ganze periphere Teil des Tumors (über die Hälfte) wird durch Epithelzellen gebildet, die zu großen Verbänden vereinigt sind. Eigentliches Drüsenstroma findet sich hier nirgends mehr; nur noch hier und da einige zarte Fasern und stark erweiterte Gefäße, besonders am Rande des Tumors. Hier sieht man deutlich, wie die Epithelzellen in die Maschen des Lymphdrüsengewebes hineinwachsen und dasselbe verdrängen.

Die Tumorzellen sind groß, länglich oder polygonal, die Kerne oft bläschenförmig, im ganzen eher schwach gefärbt. Es finden sich, wenn auch nicht häufig, ganz große Kernindividuen. An die Peripherie der Hornperlen reiht sich ein deutliches Stratum granulosum an.

Hier und da, besonders in zentralen Partien der Drüse, sieht man, teilweise isoliert innerhalb der Hornschicht, kompakte stark gefärbte Epithelzapfen, die von einer äußerst dünnwandigen, nur aus einer Endothelschicht bestehenden, strotzend mit Erythrocyten vollgestopften Capillare durchlöchert sind.

Zusammenfassung:

Sehr stark verhornendes, papilläres, spinocelluläres Carcinom mit Lungen- und Lymphdrüsenmetastasen.

Erste kleinpapulöse Tumoren nach 3 Monaten. Vom 4. Monat ab Auftreten neuer Knötchen und beginnender Zerfall, nach dem Aufhören der Bepinselung rasches Weiterwachsen und Fortschreiten der Verhornung. Beim Exitus (am 208. Tage) cornu-cutaneum-artiger, von glattem Randwall umgebener, ca. 2 cm im Durchmesser haltender Haupttumor auf dem Rücken. Kleinerer, ulcero-papillärer Tumor am Hals. Kachektischer Zustand.

Histologisch weisen beide Tumoren einen papillären Bau auf und sind an der Oberfläche von mächtiger Hornschicht bedeckt, teilweise ulceriert. Die vielfach verzweigten, ganz unregelmäßigen Epithelzüge



erstrecken sich in die Tiefe durch die Muskelschicht hindurch und enthalten große Mengen von Hornperlen. Die Polymorphie der Tumorzellen hält sich im allgemeinen in mäßigen Grenzen. Der Übergang in die Hornpartie findet häufig unvermittelt, ohne Zwischenschaltung eines Keratohyalinzustandes statt.

Das Bindegewebe ist sehr zell- und gefäßreich, am Grunde des Ulcus vielfach nekrotisiert und abscediert. Die Gefäße sind sehr stark dilatiert.



Abb. 6. Maus d, Gruppe V. (AA, Ok. 2, Tub. 148.) Typisches vollausgebildetes malignes Cancroid.

Die Lungenmetastasen zeigen etwas ausgesprochenere Polymorphie der Krebszellen und deutliche Verhornung.

In der Lymphdrüse ist das Stroma durch Tumorstränge und Hornmassen fast vollständig verdrängt. Hier und da noch, innerhalb der verhornten Krebspartie, zartwandige, maximal dilatierte Capillaren.

8. Maus B.

Krankheitsverlauf.

Auf dem nach 1 Woche haarlosen Rücken werden nach 88 Tagen einige kleine Papeln bemerkt, rund oder polygonal, flach, von $^1/_2$—1 mm Durchmesser, z. T.



in der Mitte etwas eingedellt, z. T. von kleinen Hornschüppchen bedeckt. Die einen fallen ab, die anderen werden an ihrer Oberfläche papillär zerklüftet. Am 120. Tage ulceriert die eine der beiden noch übrigen Geschwülste, die andere, etwas weiter vorn gelegene ist von einem 5 mm hohen Horn bedeckt. Beide verschmelzen schließlich zu einem cornu-cutaneum-artigen Gebilde, das gegen den 200. Tag hin eine Höhe von beinahe 2 cm erreicht und die ganze linke hintere Rückenhälfte einnimmt. Seine ebenso breite Basis wird von einem wallartigen epithelbedeckten, $^1/_2$ cm breiten Saum umzogen, an dem bisweilen fluktuierende, livide Stellen auftreten, die punktiert oder incidiert werden. Es entleert sich dann jedesmal eine reichliche Menge gelbgrünen bröckeligen Eiters. An verschiedenen Stellen des Rückens sind neue Ulcera aufgetreten, mit wallartigem Rand und papillär zerklüftetem Grunde, die allmählich zu einem einzigen Ulcus konfluieren, das sich von dem hinteren Rande des Hauthornes aus in circinärem Bogen über den rechten,

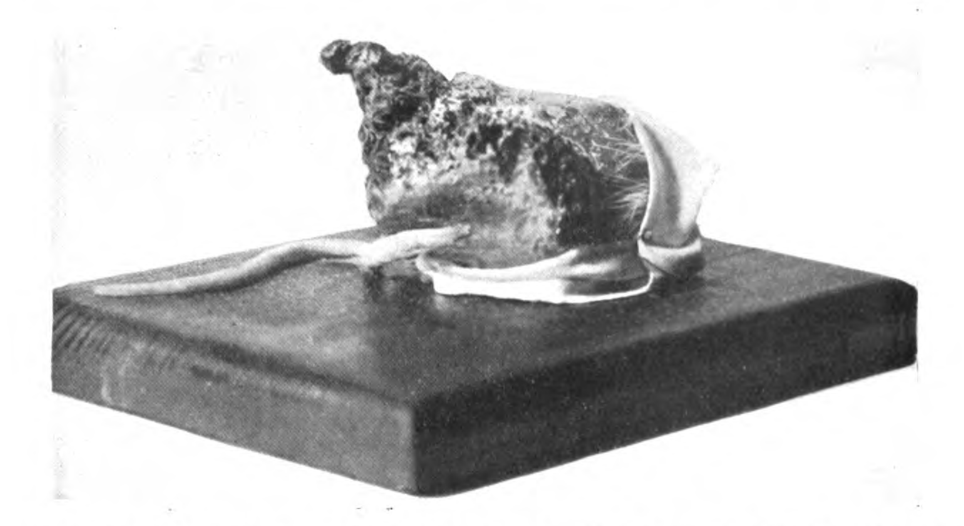


Abb. 7. Maus B, Gruppe V. Stark verhorntes cornu-cutaneum-artiges Cancroid (200. Tag). (Photo nach Moulage.)

hinteren Rückenabschnitt bis zum rechten Femur erstreckt. Der große Horntumor selbst verdrängt die hinteren Abschnitte der Wirbelsäule skoliotisch nach rechts und nimmt den linken hinteren Oberschenkel in sich auf. Diese Extremität ist gelähmt und wird nicht mehr gebraucht. Die Maus geht am 207. Tage in äußerster Abmagerung spontan zugrunde. Vom 150. Tage an ist sie nicht mehr bepinselt worden.

Sektion: Der große cornu-cutaneum-artige Tumor, der senkrecht durchschnitten wird, erstreckt sich vom Schwanzansatz nach vorn bis zur Mitte des Rückens. Der linke Oberschenkel ist in der Tumormasse vollständig unbeweglich eingebettet. In seiner oberen Hälfte besteht der Tumor aus einer zähen, sehr derben, zusammengebackenen, aus Horn und eingetrocknetem Sekret sich zusammensetzenden pyramidenförmigen Borkenmasse, in seiner unteren Hälfte aus bröckeligem Detritus, Eiter und am Grund aus zerklüftetem Tumorparenchym. Die Geschwulst hat die ganze hintere Körperhälfte des Tieres durchwachsen; es bleiben nur noch geringe Reste des knöchernen Beckengürtels (Os pubis) erhalten. Das Peritoneum parietale wird von hinten her vorgewölbt und engt die Bauchhöhle stark ein. Die Wirbelsäule ist im caudalen Anteil nach rechts skoliotisch verkrümmt.

Der kleinere ulcerierte Tumor rechts reicht bis in die Muskeln hinein.

Die Lunge, im übrigen von normaler Farbe und Konsistenz, enthält auf sämtliche Lappen zerstreut, 5 gelbliche, runde Knoten, von einem roten Saum umgeben, sich hart anfühlend, von 1—3 mm im Durchmesser haltend.

In der Leber finden sich an der vorderen Kante zwei in Cysten eingebettete Bandwürmer (Hymenolepis nana).

Vergrößerte, z. T. eiterig zerfallene retroperitoneale Lymphdrüsen.

Mikroskopischer Befund:

a) Haut: 1. Schnitt durch den cornu-cutaneum-artigen Tumor: Weitaus die Hauptmasse des Tumors besteht aus mächtigen, übereinander getürmten Hornschichten. Eigentlich lebendes Gewebe befindet sich nur an der Basis des Tumors, und zwar finden sich hier dreierlei Gewebe vertreten, nämlich: a) der proliferierende Tumor, b) Muskelgewebe, c) Knochen (Durchschnitt durch das Os pubis).

Das Tumorgewebe besteht aus einem wirren Geflecht in die Tiefe strebender Epithelzellenhaufen und -strängen, die z. T., besonders in der Nähe der Hornmasse, nekrotisch sind und die Kernfärbung nicht gut angenommen haben. In den tieferen Partien sind die Kerne besser gefärbt, dunkler, meist ziemlich groß, bläschenförmig, mit deutlichen Kernkörperchen. Noch tiefer folgt eine ziemlich dicke Muskelschicht, die nach allen Richtungen von den Krebssträngen durchwuchert ist. Zahlreiche Muskelfasern sind durch derartige Krebszüge vollständig isoliert, z. T. atrophisch geworden und fast völlig zugrunde gegangen. Zwischen den noch intakten Muskelfasern finden sich Zeichen starker Entzündung. An einer Stelle reichen die Krebszellen bis an das Periost heran. Dasselbe ist hier stark verdickt, die Knochensubstanz selbst knopfförmig gewuchert, stellenweise usuriert und stark entzündet.

2. Randpartie des circinären ulcerierten Tumors: Es finden sich in den Schnitten an zwei Stellen umschriebene Tumoren, die unter sich verschiedenen Bau zeigen.

Der erste Tumor besteht aus unregelmäßigen, in die Tiefe wuchernden Epithelsprossen und -balken, von verschiedenstem Kaliber, mit ganz spärlichem bindegewebigen Stroma zwischen den einzelnen Epithelzügen. Das Wachstum ist ein ungeordnetes, wirres. Die tiefsten Partien sind bereits in die Muscularis eingedrungen, und es finden sich an zahlreichen Stellen von Krebszellen umschlossene, zugrunde gehende Muskelfasern. Während so die Proliferation im ganzen durchaus ungeregelt ist, so haben doch die Zellen des wuchernden Gewebes eine gewisse Gleichmäßigkeit in Anordnung und Aussehen bewahrt. Es ist höchstens zu konstatieren, daß die einzelne Zelle, vor allem auch der Kern, größer, der letztere meist auch dunkler gefärbt ist als in der benachbarten normalen Epidermis. Ferner sind auch die Variationen in der Größe und Form der Kerne viel größer als in der normalen Oberhaut; doch ist im ganzen der Typus der normalen Epithelzelle noch zu erkennen. An vielen Stellen innerhalb der Epithelwucherungen finden sich keratohyalinhaltige Zellen, die meist den Übergang zu größeren und kleineren Hornperlen bilden. Einzelne Epithelinseln finden sich vom eigentlichen Tumor losgelöst in der Muskelschicht. Man findet hier arrodierte, in allen Stadien des Zerfalls sich befindende Muskelfasern. Der ganze Tumor ist bedeckt von einer dicken, massenhaft Leukocyten enthaltenden Kruste.

Das Bindegewebe in der Umgebung des Tumors ist ziemlich locker, gefäßreich, reich an Zellen. Elastische Fasern fehlen.

Dicht neben diesem Tumor, von ihm nur durch eine schmale Brücke erodierter Haut getrennt, findet sich ein zweiter, etwas kleinerer Tumor, dessen Aufbau erheblich von dem des ersten abweicht. In diesem, ebenfalls von einer Kruste bedeckten Knötchen ist das Hervorstechendste das Abweichen des Zelltypus



von demjenigen der normalen Mäuseepidermis und auch von demjenigen des eben beschriebenen Tumors. Man sieht einen wirr durcheinander liegenden, absolut regellos aufgebauten Epithelzellhaufen, dessen einzelne Züge in allen Richtungen durcheinander streben und dessen Zellelemente den höchsten Grad von Polymorphie aufweisen. Schon bei schwacher Vergrößerung fällt die außerordentliche Variabilität der Zell- und vor allem auch der Kernformen auf. Neben blässeren ovalen Kernen sieht man ganz große intensiv dunkle Kernklumpen von allen möglichen Formen und daneben Mikrokerne. Hier und da aber viel weniger als im vorigen Tumor, sieht man Ansätze zu kernlosen verhornenden Partien. Es ist vor allem diese Polymorphie der Kerne, welche dem Tumor das merkwürdig regellose Aussehen verleiht.

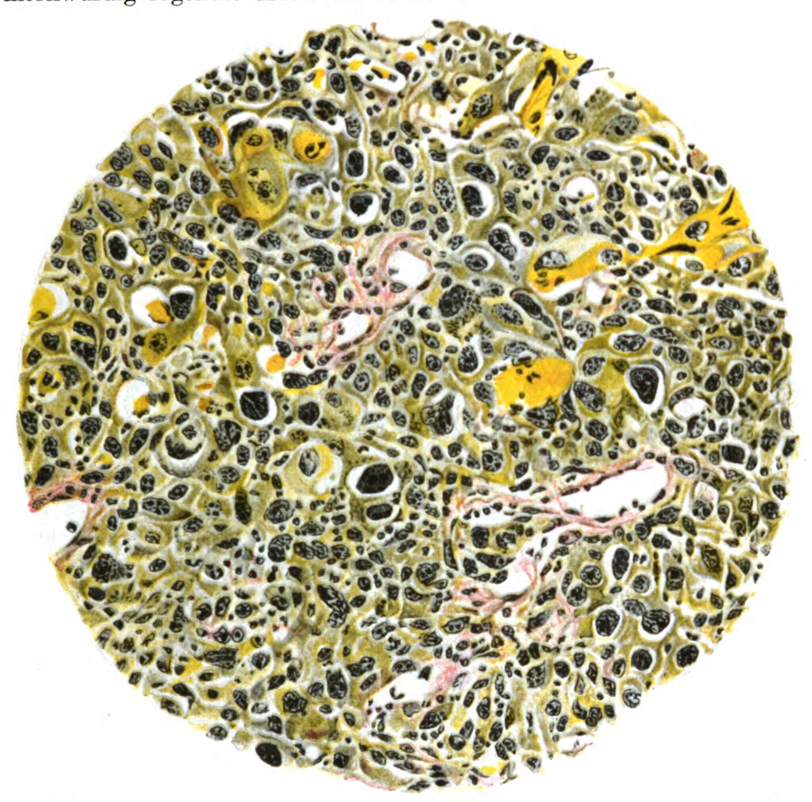


Abb. 8. Maus B, Gruppe V. (DD, Ok. 4.) Rückentumor mit hochgradiger Zell- und Kernatypie und -polymorphie.

Noch deutlicher wird das bei stärkerer Vergrößerung. Hier fällt einmal zunächst die große Zahl der Mitosen auf. Man trifft Kernteilungsfiguren in allen Stadien, oft von außerordentlich starker Färbung. Im übrigen sind Form und Farbe der Kerne und auch der Zellen die denkbar mannigfaltigsten. Es ist an den meisten Stellen eigentlich nicht eine Zelle ihrer Nachbarzelle gleich. Das Protoplasma der Zellen ist fast durchweg ödematös, vielfach auch vakuolisiert. Auch intercelluläres Ödem ist deutlich vorhanden. Die intercellulären Protoplasmabrücken sind an den wenigen Stellen, wo sie sich noch finden, auseinandergerückt. Die Kerne sind z. T. sehr groß, übertreffen die normale Epidermiszelle mehrfach. Manche sind ganz homogene, intensiv dunkel gefärbte Kleckse, die jede Kernstruktur vermissen lassen. An anderen sieht man deutliche Kernkörperchen und das Chromatingerüst.



Wieder andere zeigen die bekannten Kernteilungsfiguren. Die Form ist oval oder ganz unregelmäßig, länglich, eingebuchtet. Etwa einmal ist der Kern von einem hellen Hof umgeben. Dicht daneben finden sich pyknotische Kerne, rund, unregelmäßig, kleiner als die normalen Epidermiskerne und Kernfragmente. Dazwischen haben wir alle Übergänge an Form, Größe, Tinktionsfähigkeit und Struktur. An manchen Stellen erinnert das Bild an die Verhältnisse bei der Bowenschen Krankheit. Seltener sieht man auch mehrkernige Epithelzellen. An einigen Stellen finden sich, eingeschlossen in diese Epithelmassen, zugrunde gehende Muskelfasern, vielfach sieht man zwischen den Zellreihen hindurch Leukocyten wandern.

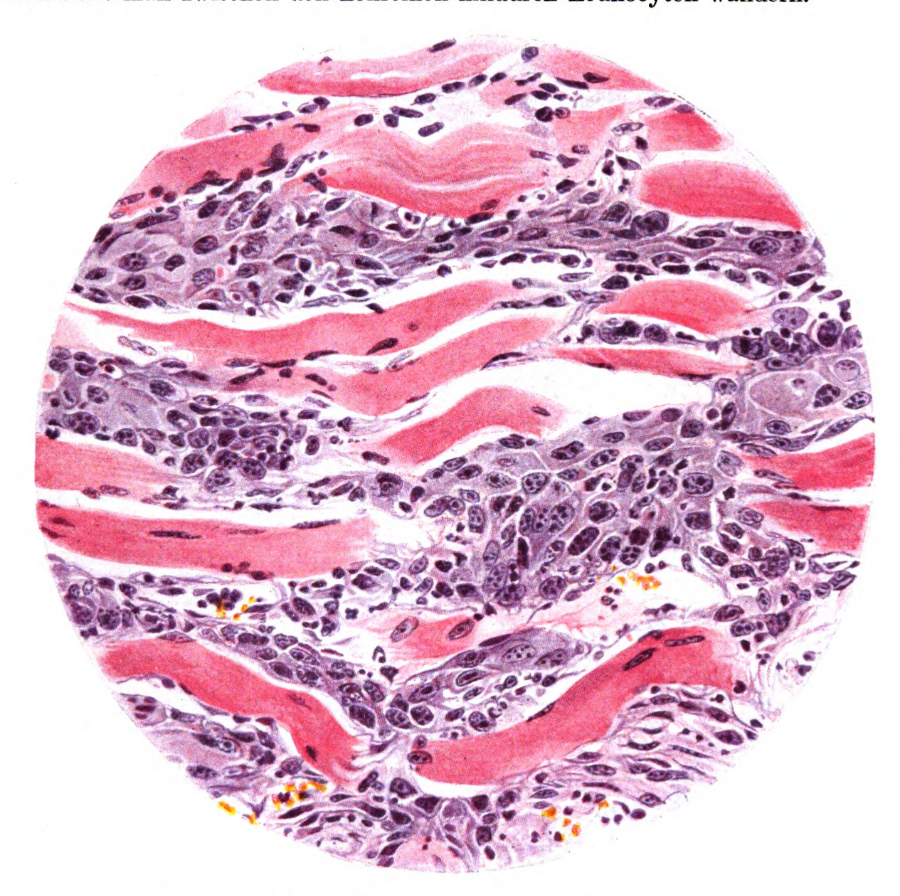


Abb. 9. Maus B, Gruppe V. (DD, Ok. 4.) Muskeldurchwachsung.

b) Retroperitoneales Knötchen: Das Knötchen besteht in der Hauptsache aus Tumorgewebe, das sich in ein sehr lockeres, zahlreiche erweiterte Capillaren enthaltendes Bindegewebe einschiebt. Das Bild wird beherrscht von bizarren, hirschgeweihartigen Epithelsprossen mit zahlreichen Hornperlen innerhalb der Epithelmassen sowie mächtigen Hornauflagerungen, auf der Oberfläche und in den, in die Tiefe sich einsenkenden Buchten. Außerordentlich deutlich ist in diesem Präparat die Durchwucherung der Muskelschicht durch Krebszellen zu sehen. Lange Züge von Epithelzellen mit meist länglich ovalen Kernen und gut gefärbtem Protoplasma, die sich durch ihre Intercellularbrücken noch sehr deutlich als Stachelzellen kennzeichnen, schieben sich zwischen die einzelnen Muskelfasern



hinein und isolieren sie voneinander. Einzelne Muskelfasern sehen dort, wo die Krebsstränge ihnen anliegen, verdünnt, wie angefressen, arrodiert aus.

c) Lunge: In der Lunge findet sich ein runder, scharf umschriebener Krebsknoten, der die Oberfläche der Lunge etwas vorwölbt. Im Zentrum, das sich schon makroskopisch als hellerer Punkt erweist, liegen konzentrisch angeordnet Hornmassen mit zerstreuten, noch färbbaren Kernen; diese sind z. T. stäbchenförmig, wie bei der Parakeratose, z. T. etwas breiter und von einigen Keratohyalinkörnchen umgeben. Auch Leukocytenkerne werden hier und da angetroffen, des ferneren einige Kerntrümmer.

Das eigentliche, den größten Teil des Tumors einnehmende Geschwulstparenchym besteht aus großen Epithelzellen, die mit den Geschwulstelementen der Haut im Bau und Form übereinstimmen. Die Kerne sind sehr verschieden groß, sehr polymorph, oft sehr chromatinreich, manchmal aber auch blaß. Auch kleine pyknotische Kerne und Kerntrümmer finden sich in großer Zahl. Ins Geschwulstgewebe eingesprengt liegen zahlreiche Hornkugeln.

In anderen Schnitten treffen wir neben den eben beschriebenen großen Knoten in dem fast intakten, nur leicht angeschoppten Lungengewebe kleinere, eben beginnende Metastasen eingesprengt. Sie zeigen im wesentlichen denselben Aufbau. An einer Stelle sieht man eine starke, von Leukocyten durchsetzte Blutung im Lungengewebe.

Zusammenfassung:

Bis zum Peritoneum und Os pubis penetrierendes, mächtig verhornendes Cancroid mit teils stark regressiven, teils excessiv polymorphen ana- und dysplastischen Veränderungen und mit Lungenmetastasen von demselben Typus.

Erstes Auftreten verruköser Papeln nach 3 Monaten. Nach 4 Monaten bereits größere, ulcerierte Tumoren. Mächtiges spontanes Weiterwachstum, auch nach dem Aufhören der Bepinselung, bis zu dem am 207. Tage erfolgten Tode. Am Schluß besteht ein großer, ein Viertel des Rückens einnehmender Haupttumor, in dem beinahe der ganze linke Oberschenkel aufgegangen ist, und ein kleinerer, flacher, ulceröser Tumor rechts davon. Der erstere gleicht im Zentrum einem Cornu cutaneum (2 cm hohe, im Zentrum spitz zulaufende Hornmasse) mit wallartig überhängendem, glattem Randwulst. Er reicht bis an das Os pubis, stülpt das Peritoneum parietale von hinten in die Bauchhöhle vor und drückt die Wirbelsäule skoliotisch nach rechts. In den Lungen Metastasen. Vor dem Exitus schwerer, kachektischer Zustand.

Histologisch setzt sich der große Tumor zusammen aus geschichteter Hornmasse mit Sekret und Detritus, aus nekrotischem, mit Abscessen untermischtem Tumorgewebe und, in der Tiefe und nach der Peripherie, aus proliferierenden Tumorzellen. Letztere haben die tiefe Muskelschicht, die zum Teil atrophisch, zum Teil entzündlich verändert ist, vollständig durchwachsen und das Periost des Os pubis erreicht.

Der kleinere Tumor weist Stellen auf, an denen die breiten, ganz unregelmäßig durcheinanderwachsenden Epithelzüge die Muskelschicht



völlig durchsetzt haben, aber dabei doch eine gewisse Gesetzmäßigkeit und Gleichartigkeit in Bau und Aussehen der Tumorzellen bewahren. Andere Stellen erreichen den höchsten Grad von Polymorphie sowohl was das Protoplasma als auch vor allem die Kerne betrifft. Jede Gesetzmäßigkeit im Aufbau ist hier verlorengegangen, so daß man mor-

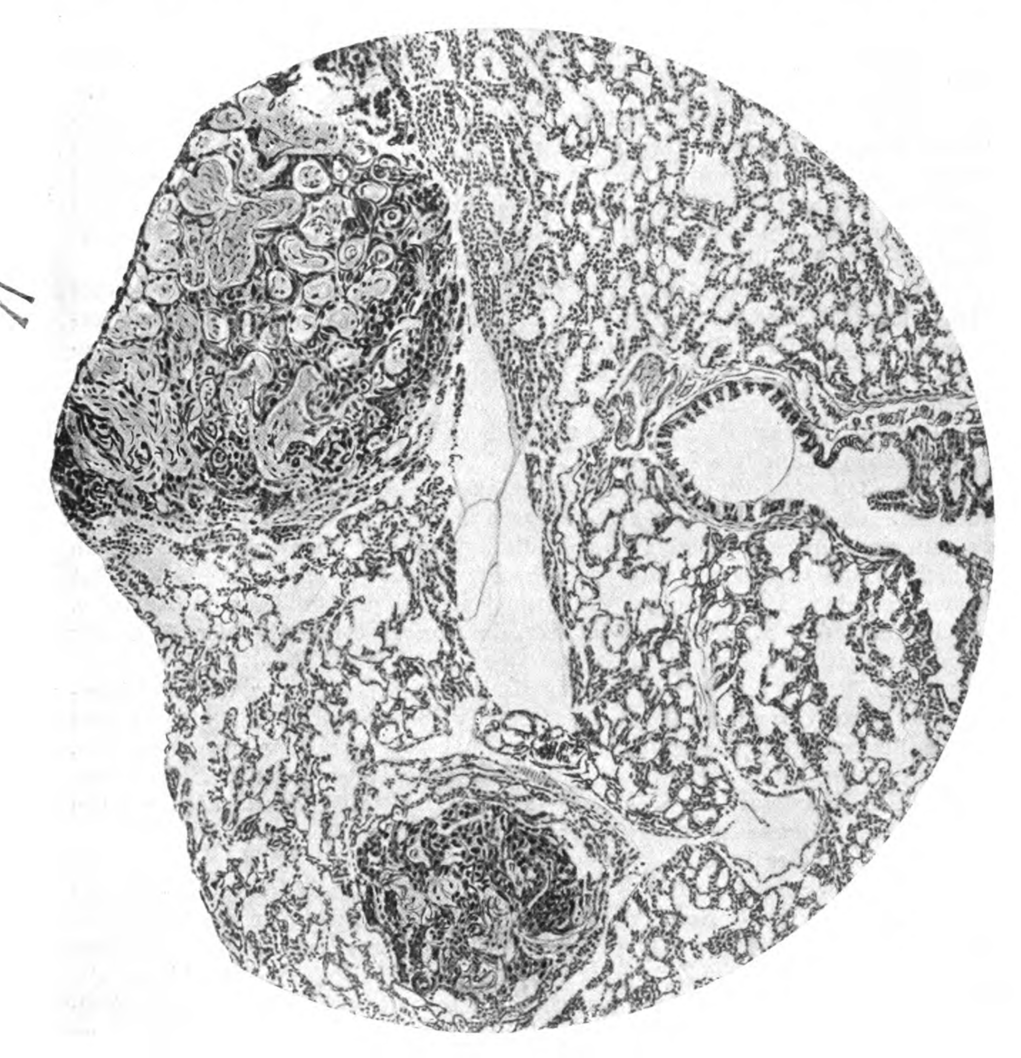


Abb. 10. Maus B, Gruppe V. (AA, Ok. 4, Tub. 168.) Cancroid. Lungenmetastasen.

phologisch kaum mehr eine Verwandtschaft mit der normalen Epidermis konstatieren kann. Gestalt, Größe, Tinktionsfähigkeit der Kerne erscheinen vollkommen willkürlich, in größter Amplitude schwankend. Es sind ferner auch sehr zahlreiche Mitosen, Bildung von Hornperlen, Anklänge an die Bowensche Dermatose zu sehen.



Der retroperitoneale Knoten besteht ebenfalls aus unregelmäßigen, die Muskelschicht überall durchwuchernden Krebssträngen.

In der Lunge Krebsknoten, aus ziemlich polymorphen, vielfach zu Verhornung tendierenden Epithelsträngen bestehend.

B. Gruppe III.

1. Maus A.

Krankheitsverlauf:

Nach etwa einer Woche ist die Haut an der bepinselten Stelle haarlos. Am 94. Tage treten einige kleine polygonale flache Erhebungen von ca. 1 mm Durchmesser auf der schuppenden Haut auf, die an ihrer Oberfläche eine kleine Hornlamelle tragen. Im Verlaufe der Behandlung verschwinden einzelne wieder, es treten andere neue auf. Am 113. Tag sind nur noch zwei erhalten, die 3 mm groß geworden und an ihrer Basis etwas abgeschnürt sind. Die Haare sind zum Teil büschelweise nachgewachsen, lassen sich aber sehr leicht ausreißen. Die ganze Haut schuppt lamellös.

Am Tage des spontanen Exitus des Tieres (131. Tag) finden sich bei dieser Maus, die nicht abgemagert ist, in der hinteren Rückenpartie 2 knopfförmig vorragende, abgeschnürte Gebilde von graurötlicher Farbe, die z. T. auf ihrer höckerigen Oberfläche von Hornbörkchen, z. T. von kleinen Blutkrusten bedeckt sind. Die umgebende Haut ist rosig, faltig, stark schuppend.

Die Sektion des Tieres ergibt nichts Besonderes.

Histologischer Befund:

Es besteht eine diffuse Hyperkeratose, auch erscheint die Epidermis allgemein verdickt. Die Zellen in der Cutis sind etwas vermehrt, einzelne Haare sind erhalten.

An einer bestimmten Stelle beginnt die Epidermis dicker zu werden, 2—3fach so dick wie die angrenzende, und kurze Sprossen in die Tiefe zu senden. Einzelne Zellen erscheinen hier gegenüber der normalen Epidermis größer, und ödematös. Die Kerne sind z. T. auch etwas blasser, im übrigen bleibt aber der Typus der normalen Epithelzelle erhalten.

Die Stelle geht nun unmittelbar über in ein vielfach gelapptes, die Haut überragendes, papillomatöses Gebilde. Der Tumor ist durch einen dünnen Stiel mit der übrigen Epidermis in Zusammenhang. Er besteht aus einem bindegewebigen, außerordentlich gefäßreichen Stroma, das von Epithel überkleidet ist. Der ganze Stiel teilt sich fächerartig in lange schmale Papillen auf. Die Papillen selber geben z. T. wieder Seitenzweige ab und zeigen unregelmäßige Auftreibungen.

Der Bau dieser Papillen ist folgender:

Die Oberfläche ist von einer außerordentlich dicken, geschichteten Hornlamelle bedeckt, die sich in den Buchten zwischen den Papillen tief bis an das Niveau des Stieles hineinsenkt. Hierauf folgt die eigentliche Epidermis, zunächst eine Lage meist etwas abgeplatteter Zellen, die Keratohyalinkörnchen enthalten, hierauf die übrige Epidermis. Sie ist stark verdickt und besteht aus 6—10 und mehr Zelllagen. Die Dicke und damit die Anzahl der Schichten wechseln von Papille zu Papille und auch innerhalb der einzelnen Excrescenz. Häufig erscheinen die Zellen flach gedrückt, die Kerne parallel zur Oberfläche gestellt, ganz schmal, stäbchenförmig. Es ist das besonders dort der Fall, wo eine dichte, kompakte Hornschicht auf die Oberfläche drückt. An anderen Stellen sind die Kerne größer, blaß und das Protoplasma breiter und heller, deutlich ödematös. Im ganzen sind die Zelltypen durchaus gleichmäßig, nicht polymorph und entfernen sich nur wenig vom Typus der normalen Epidermiszelle.

Das Stroma der Papillen wird dargestellt durch ein auffallend homogen aussehendes, zellarmes Bindegewebe. Es finden sich darin zerstreut einige Leuko-



cyten und lange schmale Bindegewebszellen. Dieser bindegewebige Grundstock ist in den einzelnen Papillen sehr verschieden stark ausgebildet. Er kann den Hauptteil der Papille ausmachen oder ist auf einen so schmalen Streifen reduziert, daß sich die Basalzellen der beidseitigen Epithelüberkleidungen beinahe berühren.

Weitaus das Auffallendste stellt aber der Gefäßreichtum der Papillen dar. Er beherrscht stellenweise völlig das Bild. Fast durch alle Papillen ziehen sich im



Abb. 11. Maus A. Gruppe III. (DD, Ok. 4, Tub. 148.) Filiforme Papille mit Capillardilatation.

Stroma vielfach gewundene Gefäße hin, von jeglichem Kaliber, von einem einschichtigen, platten Endothel umgeben und derartig strotzend mit Blut gefüllt, daß man Injektionspräparate vor sich zu haben glaubt. An zahlreichen Stellen, besonders an der Spitze der Papillen, ist das Bindegewebe vollständig verdrängt, und der ganze Grundstock der Papille wird durch ein solches dilatiertes Gefäß gebildet, dessen Capillarwand direkt an die Epidermis anstößt. Die Bilder erinnern teilweise an Angiokeratom. Die erweiterten, blutgefüllten Gefäße lassen sich durch den Stiel in die Tiefe der eigentlichen Cutis verfolgen. Überhaupt ist zu bemerken, daß auch außerhalb des Papilloms die Gefäße in der Cutis, z. T. auch in der Subcutis an zahlreichen Stellen auffallend erweitert und blutreich sich darstellen.



Zusammenfassung:

Benignes, außerordentlich gefäßreiches Papillom (Fibroepitheliom).

Es handelt sich histologisch um eine durchaus gutartige Geschwulst, ein vielfach verzweigtes, der Oberfläche aufsitzendes Papillom. Die einzelne Papille besteht aus einem oft sehr schmalen Grundstock aus homogenem, zellarmem Bindegewebe und sehr zahlreichen, ganz außerordentlich dilatierten, strotzend mit Blut gefüllten Capillaren, und ist von einer aus zahlreichen Schichten bestehenden, hypertrophischen Epidermis bedeckt, deren Zellen keine Atypie aufweisen. Über und zwischen diesen Zotten mächtige Hornlager. Auch die tiefen Cutisgefäße sind sehr stark erweitert.

2. Maus D.

Krankheitsverlauf:

Haarausfall nach 8 Tagen. Am 96. Tage erscheinen einige kleine, flache, polygonale, graurötliche Papeln auf der behandelten Rückenhaut zerstreut. Die Tumörchen verschwinden wieder, außer einem, das 1 cm vor dem Schwanzansatz gelegen ist. Es wächst langsam weiter und wird zu einem an der Basis eingeschnürten, pilzförmig aufsitzenden Knötchen von 4 cm Durchmesser. Seine Oberfläche ist höckerig, zum Teil mit gelben Krustchen bedeckt, zuerst von fleischroter Farbe, später grauweiß, anämisch. Um den 250. Tag tritt neben diesem Tumor eine stecknadelkopfgroße, polygonale Papel, von gleichem Aussehen, wie die zuerst erschienenen, auf, die bald zerfällt und sich in eine flache, feuchte, höckerige Erosion verwandelt. Noch etwas weiter nach vorn bildet sich ein auf dem Grunde höckeriges feuchtes, flaches Ulcus mit schmalem Randwall, das schließlich fast 1 cm Durchmesser erreicht. Das Tier stirbt spontan am 277. Tag, bei gutem Ernährungszustand. Die Haare sind an der bepinselten Stelle ziemlich dicht wieder nachgewachsen.

Sektion: In der Lunge finden sich einige Knötchen. Leider ging der primäre Hauttumor in diesem Falle verloren.

Histologischer Befund:

Die Knötchen in der Lunge zeigen mikroskopisch folgenden Bau: Sie sind gegen das umgebende Lungengewebe, das stellenweise Zeichen der Entzündung trägt, sehr deutlich abgesetzt, meist von rundlicher Form. Im histologischen Aufbau sind sie von den Lungenmetastasen der Gruppe V total verschieden. Man sieht verzweigte, schmale Stränge und Schläuche mit vielfachen Seitenzweigen und papillären Ausbuchtungen. Die Stränge und Papillen bestehen aus einem schmalen Grundstock, der in einem fast zellosen, homogenen Bindegewebe häufig erweiterte, mit roten Blutkörperchen gefüllte Capillaren enthält. Der Grundstock ist überkleidet von einem sehr regelmäßig angeordneten, einreihigen Epithel. Die Epithelien sind unter sich sehr gleichförmig und zeigen kubische bis zylindrische Gestalt. Ihre Kerne sind sehr kräftig gefärbt, plump, oval oder rundlich und liegen näher der äußeren Peripherie der Zellen. Die Zwischenräume zwischen den Zotten sind ausgefüllt durch eine homogene oder faserige sekretartige Masse mit zerstreuten abgeschilferten Epithelien. Das Ganze macht den Eindruck eines netzförmig gebauten, papillären Adenoms.



3. Maus E.

Krankheitsverlauf:

Nach 2 Wochen der Bepinselung sind die Haare an der Rückenhaut nur noch sehr spärlich. Am 119. Tage werden zerstreut ganz niedrige, kaum sichtbare, flache, polygonale, glänzende Papeln bemerkt, die aber nach kurzer Zeit wieder verschwinden. Erst am 174. Tag tritt wieder eine neue, etwas größere Papel auf mit einen anfänglichen Durchmesser von etwa 2 mm. Der Tumor nimmt mit der Zeit an Umfang langsam zu und wird an der Basis etwas eingeschnürt, so daß schließlich ein pilzförmiges Knötchen die Rückenhaut kugelförmig überragt. Rechts davon erscheint um den 180. Tag eine kleine Papel, die bald eine verruköse Oberfläche zeigt. Nach 250 Tagen sind beide Tumörchen im Zentrum zerfallen, papillär, mit Blutkrusten bedeckt und haben einen Durchmesser von je etwa 3 mm. Ihr Rand wird gebildet von einem wallartigen Saum, 1 mm breit, mit einem Epithel von Hautfarbe bedeckt.

Vom 271. Tage an wird nicht mehr bepinselt.

Der eine, mehr nach vorn gelegene Tumor, zeigt mit der Zeit eine besonders starke Verhornung, und gegen den 280. Tag hin beginnt sich ein stumpfer Hornkegel von höckeriger Oberfläche über ihm aufzuwölben, der schließlich beinahe eine Höhe von 1 cm erreicht. Der hintere Tumor dagegen dehnt sich als flaches Ulcus mit Randwall immer weiter aus, bis er etwa Centstückgröße erreicht und mit dem 1. Tumor verschmilzt.

Am 325. Tag wird am Rücken der Maus eine Excision so gemacht, daß ein Stückchen normale Haut und ein Teil des Tumors abgeschnitten werden.

Im weiteren Verlauf nach der Excision türmt sich allmählich auch über dem flachen Ulcus ein cornu-cutaneum-artiges Gebilde auf.

Spontaner Exitus am 347. Tage nach Beginn der Bepinselung.

Sektion: Auf dem Rücken große, kegelförmig zugespitzte, unregelmäßig höckerige, sehr derbe Hornpyramide von etwa 1,5 cm Höhe. Rand etwas wallartig, glatt, gegen die gesunde Haut zu scharf abgesetzt. Hinten daran anschließend 2. kleineres Hauthorn, dessen Randwall sich beinahe bis zum Schwanzansatz fortsetzt. Vorderes Ende des Ganzen in der Mitte des Rückens.

Auf der ventralen Seite befindet sich direkt vor dem Schwanzansatz, die ganze Genitalgegend und einen Teil des Schwanzes in sich begreifend, ein tiefes, ganz unregelmäßig gestaltetes Ulcus mit schmierig zerfetztem Grunde, das äußerlich mit dem dorsalen Tumor ohne Zusammenhang zu sein scheint. Der Bauch ist aufgetrieben, bläulich; beim Öffnen des Bauches entleert sich in großen Mengen eine seröse Flüssigkeit. Die Därme schwimmen in dieser Flüssigkeit. Die Därme sind nicht injiziert. Die Flüssigkeit ist ganz hell; es handelt sich um einen Ascites. Die Blase ist kolossal vergrößert, reicht bis beinahe an die Leber hinauf, mit Urin gefüllt. Hoden und Nebenhoden intakt. Der Brustkorb ist durch das kolossale Exsudat ganz zusammengepreßt.

Lunge z. T. ziemlich stark rot und von derber Konsistenz. An mehreren Stellen finden sich eingesprengt, in beiden Lungen, und die Oberfläche emporwölbend kaum stecknadelkopfgroße, runde derbe Tumörchen, die infolge ihrer hellen Farbe von dem umgebenden roten Lungengewebe auffallend abstechen. Rechte Axillardrüsen vergrößert. Retroperitonealdrüsen ein wenig geschwollen. Keine Inguinaldrüsen.

Histologischer Befund:

a) Rückentumor. Die excidierte intakte Epidermispartie zeigt starke Akanthose und Granulose. Die einzelnen Elemente der akanthotischen Epidermis sind deutlich hypertrophiert. Hier und da haben wir auch Andeutung von Spongiose, besonders in der Nähe des gleich zu beschreibenden Ulcus. Die Follikel sind

erhalten, soweit die Epidermis intakt ist. Die Talgdrüsen sind deutlich hypertrophiert.

Der größte Teil des Excisionsstückes ist von Epidermis entblößt und an der Oberfläche von einer stark gefärbten, aus Detritus und Zellkernen bestehenden, dünnen Kruste bedeckt. Im Zentrum reicht das Ulcus sehr weit in die Tiefe, so daß die oberflächlichen Muskelschichten frei liegen oder wegulceriert sind und die tiefen Muskellagen bis nahe an die Oberfläche heranreichen.

In anderen Partien, wo die Ulceration nicht so tief gegriffen hat, ziehen von der bedeckenden Kruste aus reichliche Epithelsprossen in die Tiefe. Sie sind von sehr ungleichem Kaliber, manchmal lang und dünn, dann wieder knorrig und hirschgeweihartig verzweigt. Diese Epithelzüge bestehen aus ziemlich großen Zellen mit großen, etwas bläschenförmigen Kernen, mit deutlichem Kerngerüst und sehr distinkten dunklen Kernkörperchen. Die Anzahl der Mitosen ist vermehrt. Hier und da finden sich auch mehrkernige und doppelkernige Zellen, ganz vereinzelt auch Ansätze zu Hornperlen. An einigen Schnitten, gegen die eine Peripherie der Schnittserie zu, läßt sich der Zusammenhang mit der Deckepidermis deutlich verfolgen. Hier senkt sich diese in breiten, vielfach sich verzweigenden Wucherungen nach der Tiefe zu fort und zeigt, zum Unterschied von den übrigen Teilen des Tumors, sehr ausgedehnte Hornperlenbildung.

Verfolgt man die Epithelsprossen der ulcerierten Partie weiter in die Tiefe, so sieht man, wie sich da und dort einzelne Züge loslösen und selbständig weiterwuchern. Vor allem ist bemerkenswert, daß die ganze Muskelschicht in ziemlich breiter Linie von den Epithelzügen durchwachsen wird, so daß an zahlreichen Stellen einzelne Muskelbündel und -gruppen von solchen proliferierenden Epithelnestern vollständig isoliert werden. Die Muskelfasern befinden sich in allen Stadien des Zerfalls und der Auflösung, einzelne zeigen im Zentrum ihres Querschnittes einen oder zwei sehr dunkle pyknotische Kerne. Die Durchmischung von Krebszapfen, granulierendem Bindegewebe und Muskelfasern ist außerordentlich eng und absolut regellos.

Eigenartig ist das Bild in einem Schnitt, wo man einen ganz langen, äußerst schmalen, kaum 1—2 Zellreihen breiten Epithelfaden an einem breiteren Epithelzapfen oberhalb der Muskulatur entspringen und beinahe wie eine Capillare die ganze Muskellage bis ins submuskuläre Bindegewebe durchdringen sieht.

An einer Stelle des Ulcus, nicht weit vom wenig veränderten Deckepithel, findet sich ein breiter Epithelzellhaufen, der sich dadurch auszeichnet, daß die einzelnen Zellen disloziert, voneinander durch stark erweiterte, intercelluläre Lücken und Kanäle getrennt sind (Status spongiosus). Vielfach ist das Protoplasma vakuolär, und es finden sich auch Bilder von Dyskeratose, die manchmal an solche bei der Darierschen Dermatose, oder mehrkernige Zellen, die an die entsprechenden Gebilde bei der Bowenschen Krankheit erinnern.

Der Grundstock dieser ganzen ulcerierten Geschwulst, in der die Epithelsprossen aufgefasert sind, wird gebildet durch ein lockeres, weitmaschiges, ödematöses und außerordentlich gefäßreiches Bindegewebe mit zahlreichen Rundzellen und sehr vielen jungen Fibroblasten in allen Stadien der Entwicklung. Letztere sehen oft epitheloid aus, und es ist an manchen Stellen nicht zu entscheiden, ob wir solche Epitheloidzellen oder vom Tumor abgesprengte, wahre Epithelzellen vor uns haben. An einzelnen Partien sind die Fibroblasten so zahlreich, daß man an Spindelzellensarkom erinnert wird. Die Bindegewebsfasern sind sehr locker, gequollen. Die Capillaren, ganz besonders in der Tiefe, sind vielfach stark erweitert. Sehr häufig ist ihr Endothel reichlich gewuchert und ragt knopfförmig in das Lumen vor. Im ganzen Stroma zerstreut finden sich sehr viele Mastzellen hier und da, besonders gegen die Ulcusoberfläche zu, polynucleäre Leukocyten, auch Plasmazellenanhäufungen, manchmal in dichten Gruppen um tiefere Gefäße herum.



An der Peripherie des Ulcus, die der normalen Haut gegenüber gelegen ist, ist die Epidermis in papillären Excrescenzen stark gewuchert, vielfach in hohem Grade spongiosiert. Der bindegewebige Grundstock dieser Papillen wird fast vollständig durch äußerst dilatierte Capillaren gebildet, deren Endothel direkt der Basalschicht der Epidermis anliegt. Stellenweise ist das Epithel, oft in sehr breiter Schicht, fast ganz verhornt, und es kommen, besonders bei quer getroffenen Papillen, sehr eigentümliche Bilder zustande, indem stark dilatierte und strotzend mit Blut gefüllte Capillaren inmitten einer beinahe verhornten Epithelhülle liegen.

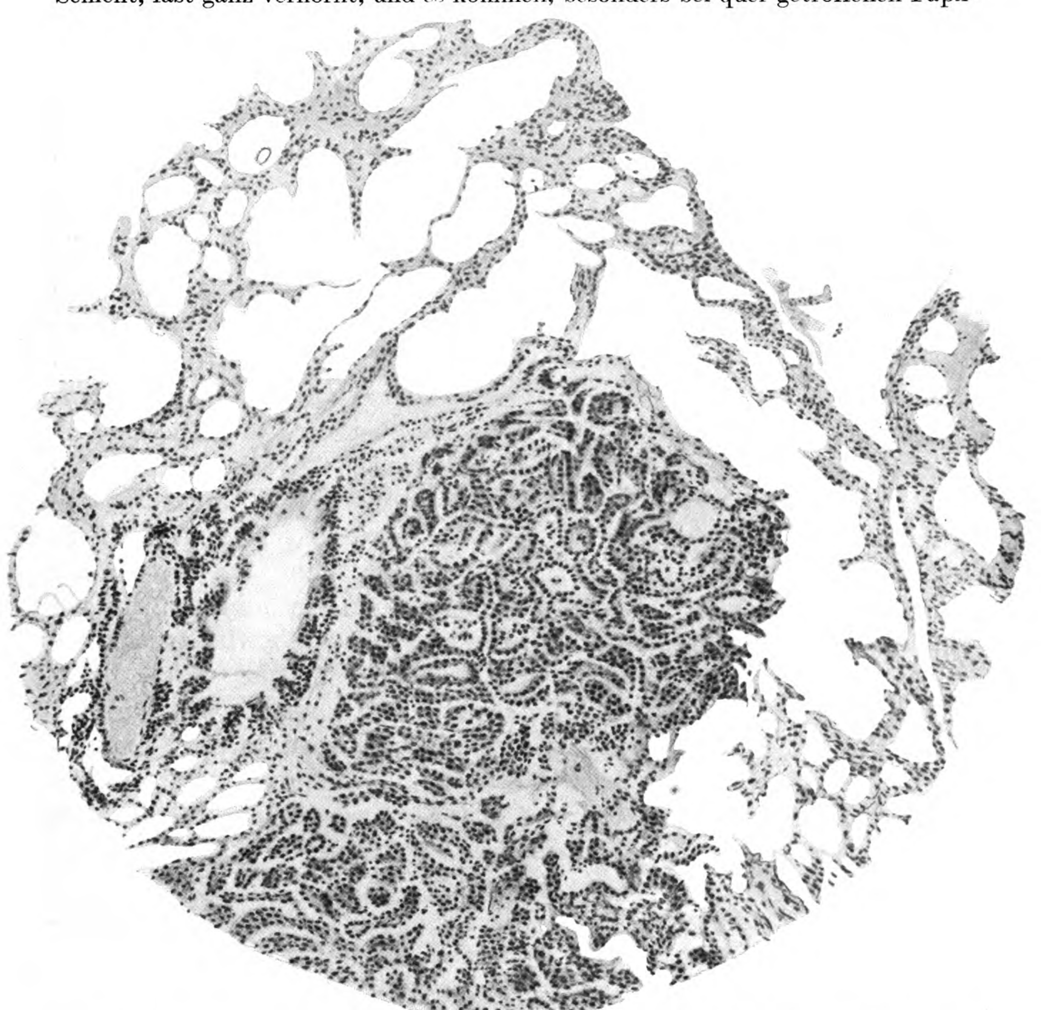


Abb. 12. Maus E, Gruppe III. (AA, Ok. 4, Tub. 187.) Lungentumor von adenomatösem Typus. (Spontantumor ?)

b) Lunge. Die Knötchen in der Lunge zeigen histologisch denselben Aufbau wie im vorigen Fall, so daß sich die Präparate direkt verwechseln lassen. Es handelt sich wiederum um Tumoren von papillär-adenomatösem Bau, mitten in das sonst fast intakte Lungengewebe eingesprengt, häufig in der Nähe von Gefäßen und Bronchien, aber nie in unmittelbarem Zusammenhang damit. Das einreihige kubische bis zylindrische Epithel mit den plumpen, manchmal auch bläschenförmigen Kernen sitzt in regelmäßiger Anordnung auf einem ganz schmalen, äußerst zellarmen Stroma.

Zusammenfassung:

Zum Teil starke Verhornung aufweisendes, zum Teil polymorphzelliges, im Zentrum ulceriertes Carcinom mit sehr starken reaktiven Entzündungserscheinungen im Gefäßbindegewebsapparat und enorm dilatierten Capillaren, die Muskelschicht vollständig durchwachsend und destruierend.

In den Lungen dieselben Tumoren wie bei Maus III D: multiple circumscripte Knoten von papillär-adenomatösem Typus. Ihr kubisches, einreihiges Epithel ist von den Zellen des Hauttumors durchaus verschieden.

Erstes Auftreten eines papulösen Geschwülstchens erst nach 4 Monaten. Zunächst sehr langsames Wachstum. Nach $6^1/_2$ Monaten zwei 3 mm große, ulceropapilläre Tumörchen mit Randwall. Spontanes Weiterwachsen nach Aufhören der Bepinselung (am 271. Tage). Ausbildung eines etwa $1^1/_2$ cm großen, teils flach ulcerösen, teils von Hornmassen überhöhten, spontan weiterwachsenden derben Tumors.

Es handelt sich um ein ausgesprochen malignes infiltratives Wachstum. Im Zentrum ist der Tumor ulceriert und zum Teil nekrotisch. Das Bindegewebe weist sehr starke Entzündungserscheinungen auf, mit reichlichen Mastzellen und Plasmazellen und sehr ausgesprochener Gefäßdilatation und oft hochgradigen Endothelwucherungen in den Gefäßen. Die Krebsstränge sind stellenweise noch deutlich im Zusammenhang mit der hypertrophierten Deckepidermis, die hier sowohl intercelluläres Ödem als auch besonders Protoplasmavakuolisierung aufweist. Die Muskelschichten werden nach allen Seiten hin von den vordringenden Tumorsträngen durchwachsen, arrodiert und zum Schwunde gebracht. Die Tumorzellen selbst sind stellenweise sehr stark atypisch (Riesen- und Doppelkerne). Relativ wenig Hornbildung in den tiefen Partien.

An einer andern Stelle überwiegen sehr stark verhornende, epitheliale, im Zentrum maximal dilatierte Capillaren enthaltende Zotten.

4. Kaninchen Nr. 411.

Krankheitsverlauf:

Nach ca. 50 Tagen sind die Haare an den bepinselten Ohrpartien ausgefallen und die Oberfläche von krümeligen, ca. 4 mm dicken Hornmassen bedeckt. Am 100. Tage wird an der Innenfläche des rechten Ohres ein circumscript halbkugelig sich vorwölbender, rötlich gefärbter Tumor von ziemlich glatter Oberfläche bemerkt. 170. Tag: Die Außenfläche des linken Ohres zeigt sehr deutliche, hyperkeratotische Follikelöffnungen. Das Ohr ist in toto verdickt. Die Innenfläche des Ohres zeigt zwei 10-Centstückgroße blumenkohlartige, fleischige Tumoren mit langen Papillen, die an der Spitze ganz wenig verhornt sind. 3 kleinere solche Tumoren finden sich an der Außenfläche. Die ganze bepinselte Innenfläche schuppt in breiten Lamellen. 290. Tag: Die Papillome haben an Größe nicht wesentlich zugenommen.



Höchstens ist die Verhornung derselben etwas intensiver geworden. Es wird ein Papillom am Rande der Innenfläche des Ohres excidiert.

Mikroskopische Untersuchung:

Es handelt sich mikroskopisch bei dem excidierten Tumor um eine Bildung ähnlich einem spitzen Kondylom. Von der Tiefe des Ohres ausgehend treffen wir zunächst ein mäßig zellreiches Bindegewebe, bei dem das Auffallendste die außerordentlich dilatierten, ganz dünnwandigen, meist nur aus einer Endothelschicht bestehenden Gefäße darstellen. Diese Gefäße sind strotzend mit Blut gefüllt und stellen teilweise wahre Blutseen dar. Hämorrhagien finden sich nicht. An zahlreichen Orten lassen sich die Abzweigungen der Gefäße in die gleich zu beschreibenden Papillen verfolgen.

Der Hauptanteil des Schnittes wird eingenommen von den Papillen. Sie setzen gleich oberhalb der eigentlichen Cutis an und verlaufen im allgemeinen senkrecht zu ihr. Diese Papillen stehen so dicht beieinander, daß fast keine nicht papilläre Haut mehr vorhanden ist. Das ist schon makroskopisch sichtbar, da der ganze Schnitt nach beiden Seiten hin wie aufgefasert erscheint. Die Länge der Papillen ist sehr bedeutend, oft die Dicke des ganzen übrigen Schnittes überragend. Die Form der Papillen ist verschieden: Manche sind schmal, spießartig, andere breiter, mit vielfachen Auftreibungen und Verzweigungen, hirschgeweihartig.

Allen gemeinsam ist der Aufbau aus drei Schichten: Zu äußerst eine kolossal dicke Hornschicht, welche die Zwischenräume zwischen den einzelnen Papillen vollständig ausfüllt. Hierauf folgt die eigentliche Epidermis, zunächst eine außerordentlich verdickte, bis zu 8 Zellagen zählende Keratohyalinschicht, hierauf große, blasse, mit bläschenförmigen Kernen versehene Stachelzellen, die zu mächtigen akanthotischen Schichten hypertrophiert sind und in breiten verzweigten Sprossen vielfach sich in die Tiefe fortsetzen. Zu unterst folgt eine ein- bis zweireihige Schicht von Basalzellen mit dunkler gefärbten, ovalen Kernen. Der Grundstock der Papillen wird gebildet durch ein außerordentlich lockeres, nicht sehr zellreiches, blasses Bindegewebe. Das Auffälligste sind hier wiederum die Blutgefäße; sie sind außerordentlich reichlich vorhanden, dilatiert, beanspruchen in manchen Papillen den größten Teil des Grundstockes; ja sie können denselben sogar völlig ausfüllen, so daß sie die ganze Papille einnehmen, so besonders an den Enden derselben, und das papilläre Gebilde lediglich aus einem maximal dilatierten Gefäß mit einschichtigem, plattem Endothel besteht, das direkt von der gewucherten Epidermis überkleidet ist. Bemerkenswert ist noch die große Anzahl schön ausgebildeter Melanoblasten in der Basalschicht der gewucherten Epidermis. Normale Epidermis findet sich in dem Schnitte sozusagen gar nicht, indem auch die Strecken zwischen den Papillen eine ausgeprägte Hypertrophie sämtlicher Schichten aufweisen.

Zusammenfassung:

Aus Papillen sich zusammensetzender, blumenkohlartiger Tumor von benignem Charakter.

Auf einem schmalen, bindegewebigen Grundstock mit maximal dilatierten, bis an die Basalschicht reichenden, blutgefüllten Capillaren starke Hypertrophie sämtlicher Schichten der Epidermis, sowohl an als zwischen den Papillen. Sehr starke Hyperkeratose. Cutisgefäße ebenfalls stark dilatiert.



C. Versuch mit gewöhnlichem Rohteer.

Maus V.

Krankheitsverlauf:

Haarschwund nach 1 Woche. Vom 96. Tage an beginnen kleinere und größere Papeln bis zu Stecknadelkopfgröße, flach, rund, z. T. auch polygonal, aufzuschießen. Wegen starker Abmagerung der Maus wird nach dem 145. Tag nicht mehr bepinselt. Die etwa 5 so entstandenen Tumörchen zerfallen allmählich an ihrer Oberfläche papillär, nehmen an Größe zu und konfluieren schließlich zu einem einzigen großen Tumor, der sich als eine 2 cm breite höckerige Platte über die hintere Rückenhälfte erstreckt. Die Mitte des Tumors wird von unregelmäßigen braun schwarzen Horn- und Sekretmassen gebildet, der Rand ist unregelmäßig gezackt, wallartig, mit Epidermis bedeckt. Zwischen dem Tumorwallrand und der mittleren Hornborke liegen einige exulcerierte, blutende Stellen.

Hinter dem linken Ohr der Maus und an der Innenfläche des linken Oberschenkels finden sich je eine papilläre Excrescenz von 3 mm Durchmesser, die wohl durch verschleppte Teermassen entstanden sind. Exitus am 219. Tag.

Sektion: Lunge makroskopisch völlig ohne Befund.

Abdomen: Der Tumor wölbt sich gegen das Beckenperitoneum etwas vor; bei Incision an dieser Stelle quillt gelber Eiter hervor. Über dem Eiter liegt rötliches, zerklüftetes Tumorgewebe.

Eine retroperitoneale und zwei stark vergrößerte inguinale Lymphdrüsen.

Die übrigen Organe o. B.

Mikroskopischer Befund:

a) Rückentumor. Die Epidermis ist gegenüber der Norm etwas verdickt und hyperkeratotisch. An einer bestimmten Stelle fehlt das Deckepithel. Es findet sich hier in der Tiefe eine starke Entzündung, die sich bis in die Subcutis erstreckt. Die fixen Bindegewebszellen und Lymphocyten sind hier stark vermehrt. Die Gefäße sind ebenfalls ganz erheblich vermehrt, und teils stark dilatiert. In dem entzündeten Gewebe finden sich versprengt isolierte und zu kleinen Gruppen vereinigte Epithelzellen in der Tiefe. Weiterhin folgt dann der eigentliche Tumor. Er ist nur am äußersten Rande von etwas Deckepithel bedeckt, im übrigen ulceriert, so daß das Tumorgewebe frei zutage liegt. Der ganze große, kompakte Tumor setzt sich zusammen aus meist ziemlich schmalen Epithelleisten, die in die Tiefe streben und sich vielfach verzweigen. Die Epithelstränge liegen dicht nebenein nder und lassen nur kleine Spatien eines lockeren, mäßig zellreichen, an Capillaren ziemlich reichen Bindegewebes zwischen sich.

Die Tumorzellen selber bieten einen gleichförmigen Anblick. Sie weisen meist einen länglichen, öfters sogar stabartigen, kräftig gefärbten Kern und ein schmales Protoplasma auf. Dies bedingt den etwas kompakten Eindruck, den der Tumor macht. In gewissen höher gelegenen Partien liegen die schmalen, mit Stäbchenkern versehenen Zellen in dichten Reihen nebeneinander, so daß man bis zu einem gewissen Grad an Spindelzellensarkom erinnert wird. Ihr Übergang in die Basalschicht läßt sich jedoch direkt verfolgen. Diese Zellen stehen dem Aussehen nach den Basalzellen der normalen Haut näher als den Riffzellen. Die intercellularen Brücken zwischen den einzelnen Tumorzellen fehlen fast durchwegs. Im Protoplasma liegen häufig kleine Vakuolen; das Kerngerüst ist meist sehr gut sichtbar, selten verklumpt. Wiederum an anderen Stellen in der Tiefe sind die Zellen größer, mehr polygonal, mit großen, z. T. sehr chromatinreichen und polymorphen Kernen versehen.

Vielfach finden sich in der Tiefe nahe, teilweise auch schon zwischen der oberflächlichen Muskelschicht, Epithelnester. Auffällig ist an dem Tumor das fast völlige Fehlen von Verhornung. Es finden sich nur in den oberflächlichen Partien ganz vereinzelte kleinere Hornperlen.

Die beiden, einerseits groß-, andererseits kleinkernigen Partien dieses Tumors, zwischen denen sich häufig Übergänge finden, unterscheiden sich in ihren Extremen sehr stark.

Etwas entfernt vom großen Tumor und von ihm durch eine Zone normaler Haut getrennt, findet sich ein zweiter, viel kleinerer Tumor, der an der Oberfläche ebenfalls ulceriert ist. Er besteht aus teils mehr spindeligen, teils mehr unregelmäßigen, polygonalen, meist ziemlich großen epitheloiden Zellen, deren Protoplasma vielfach vakuolär verändert ist, so daß der Kern innerhalb einer Höhle zu liegen scheint. Manchmal ist das Protoplasma feinwabig gebaut, hier und da erinnert eine Zelle an die Corps ronds bei der Psorospermose. Auch zwischen den einzelnen Zellen finden sich vielfach erweiterte, spongiosaartige Lücken. Verglichen mit dem Protoplasma der normalen Epidermis ist dasjenige des Tumors im allgemeinen viel schwächer gefärbt. Eine sehr starke Polymorphie zeigen auch hier die Kerne: Es gibt große, dunkle, klotzige Kerne mit reichlichem Chromatingehalt, dann wieder kleinere, kaum ein Drittel so große, noch etwas dunklere; auch längliche, birnenförmige, unregelmäßige, bizarre Formen sind vorhanden. Rein morphologisch entfernt sich der Tumor sehr weit von seinem Mutterboden und macht stellenweise sogar den Eindruck eines großzelligen, polymorphen Sarkoms.

b) Lungen. In den Lungen finden sich mehrere runde Knoten. Dieselben zeichnen sich dadurch aus, daß in ihnen keine Hornbildung zu sehen ist. Sie bestehen vielmehr aus soliden Zellzapfen. Die Kerne sind sehr intensiv gefärbt, meist annähernd kubisch. Das Protoplasma zeigt hier und da Vakuolen. Die Anordnung der Zellen erinnert an manchen Stellen an ein Adenom.

c) Inguinallymphdrüse. An einem Pol der Drüse, die im übrigen ziemlich unverändert ist, befindet sich ein über ein Drittel derselben einnehmender runder Tumor. Er setzt sich vom umgebenden Lymphdrüsengewebe scharf ab und zeigt folgenden Bau:

Das äußere Drittel des Tumors wird eingenommen von schmalen hirschgeweihartig sich verzweigenden Epithelsträngen, die in einem außerordentlich lockeren zellarmen Gewebe liegen, das ein feines Reticulum zeigt mit verstreuten Rundzellen. Die Tumorzellen sind ziemlich groß, zeigen ein etwas fädiges, breites Protoplasma und meist einen großen, annähernd ovalen, stark gefärbten Kern. Gegen das Zentrum der Metastase zu werden die Kerne viel spärlicher. Im Protoplasma treten Keratohyalinkörnchen auf; schließlich kommt es im Zentrum zur Ausbildung zahlreicher, typischer Hornperlen.

Zusammenfassung.

Teils baso-, teils spinocelluläres Carcinom mit sarkoider Umwandlung. Durchwucherung der Muskulatur bis auf das Peritoneum. Metastasen in Lymphdrüse und Lunge.

Bei einer mit Rohteer bepinselten Maus treten nach 3 Monaten an der behandelten Stelle die ersten kleinen, warzenartigen Tumoren auf, die bis zum Ende des 5. Monates zu einem ca. 2 cm großen, ulceropapillären, stark verhornten Tumor mit wallartigem Rand konfluieren. Spontaner Exitus nach 7 Monaten.

Der Hauttumor erstreckt sich in der Tiefe durch die Muskulatur hindurch bis auf das Peritoneum. Er besteht hauptsächlich aus dicht nebeneinander liegenden Epithelzellen mit länglichen, oft sogar etwas



spindeligen Zellen und nähert sich in seinem Typus manchem Basalzellencarcinom der menschlichen Haut. Hornperlen finden sich nur ganz vereinzelt. An einigen Stellen sind die Zellen breiter, polygonal, die Kerne chromatinreich, groß, ziemlich polymorph.

Größer ist die Polymorphie an einem kleineren, vom ersten entfernten Tumor, der aus zum Teil spindeligen, zum Teil großen polygonalen Zellen besteht, deren Protoplasma vielfach vakuolisiert ist. Die Kernform, -größe und -färbbarkeit schwankt hier in weiten Grenzen. Einige Partien erinnern sehr an großzelliges, polymorphzelliges Sarkom.

Das Bindegewebe ist sehr stark entzündet, infiltriert, die Gefäße erweitert.

Die Knoten in der Lunge zeigen einen vom Haupttumor verschiedenen Bau. Hornbildung fehlt. Es sind solide Zapfen mit kubischen Zellen und dunklen, schmalen Kernen.

Die Metastase in der Lymphdrüse zeigt größere, polygonale Zellen mit Hornperlen.

Zusammenfassung der Resultate.

Wir wollen nun die klinischen und histologischen Befunde, die wir im vorhergehenden Teil erheben konnten, zusammenfassen, indem wir uns dabei zunächst ausschließlich an die Gruppe V halten.

Die erste Erscheinung, die sich, und zwar ganz regelmäßig und sehr bald nach dem Beginn der Bepinselung, einstellt, ist ein totaler und bleibender Haarverlust der behandelten Stelle. Anschließend daran tritt eine diffuse Desquamation der Haut ein, die sich dabei oft sehr verdickt und runzelig erscheint.

Dieser Zustand bleibt ziemlich unverändert erhalten bis zum Auftreten der ersten ulcerösen und produktiven Efflorescenzen. In der Regel geschieht das 3 Monate nach dem Beginn der Bepinselung, selten erheblich früher (1 Monat) oder etwas später (Maximum 106. Tag). Es ist möglich, daß diese Inkubation außer von der Verschiedenheit der Präparate auch von den individuellen, insbesondere von den Altersverhältnissen herrührt, doch läßt sich das an unserem Material nicht mit Sicherheit entscheiden.

Es lassen sich 2 verschiedene Arten von Primärefflorescenzen unterscheiden. Entweder beobachtet man anfänglich minimale flache Erosionen oder aber von Anfang an produktive Bildungen in Form kleinster stecknadelspitz- bis stecknadelkopfgroßer, unregelmäßiger, polygonaler oder runder Wärzchen, die am allerehesten mit beginnenden Verrucae planae oder spitzen Kondylomen verglichen werden können. Beide Arten von Initialefflorescenzen können spontan wieder verschwinden, sie können aber in der Folge sich zu den gleich zu beschreibenden,



eigentlichen Tumoren entwickeln. Zu den zuerst aufgetretenen Primärefflorescenzen gesellen sich in der Regel neue, und es kommt in späteren Stadien vielfach zu Verschmelzung solcher Tumoren und Ulcera. Die Zahl der primären Einzelefflorescenzen schwankt sehr und ist im Einzelfall wegen des spontanen Verschwindens und des Konfluierens nicht immer leicht zu bestimmen. Wir haben von einigen wenigen bis zu dreißig solcher Primärefflorescenzen bei einer Maus gezählt.

Die Weiterentwicklung der Efflorescenzen geht so vor sich, daß die Tumoren horizontal und vertikal wachsen und die primären Erosionen sich unter Bildung eines tumorartigen Randwalles ebenfalls vergrößern. Später verwischen sich oft die beiden Typen, indem einerseits die flachen Erosionen durch produktive und hyperkeratotische Prozesse in tumorartige Bildungen, die primär verrukösen Tumoren infolge nachträglicher Ulceration sich zu flachen Gebilden umwandeln können. Der fernere Verlauf gestaltet sich nun im einzelnen wie folgt.: Die anfänglich glatten Tumörchen bekommen eine fein papilläre, deutlich hyperkeratotische Oberfläche, fühlen sich demgemäß derb an und gleichen nunmehr einer Verruca vulgaris. Die weitere Entwicklung kann zunächst durchaus von dieser Tendenz zur Verhornung und Papillenbildung beherrscht werden. In diesem, dem häufigeren Fall kommt es zur Entstehung von mächtigen Hornkegeln, die bis zu 2 cm Höhe erreichen können. Von den eigentlichen Hauthörnern, wie wir sie aus der menschlichen Pathologie kennen, unterscheiden sich aber diese Tumoren vor allem dadurch, daß die aufgelagerte Masse kaum je ausschließlich aus Keratin besteht, sondern meist Exsudat und oft auch nekrotisches Gewebe enthält und deshalb auch weniger derb und zäh ist. Vom menschlichen Hauthorn unterscheiden sich auch die Basis und die Peripherie: Entfernt man, was immer eine gewisse Gewaltanwendung braucht, die aufgelagerte Hornmasse, so tritt ein ulceriertes, vielfach zerklüftetes, hier und da auch direkt abscedierendes und nekrotisches Gewebe zutage. Der Rand des Gebildes wird stets durch einen mehr oder minder breiten und oft sehr derben Wall dargestellt, der als die eigentliche produktive und progrediente Zone im Tumor anzusehen ist. Zum Unterschied von den zentralen Partien ist er nicht ulceriert, sondern glatt und von intakter Epidermis bedeckt. Seine Farbe ist in der Regel blaß graurötlich, gegen die umgebende normale Epidermis ist er scharf abgegrenzt und fällt steil ab. Es kann aber auch vorkommen, daß er schmale Ausläufer in die Umgebung aussendet.

Andere Tumoren behalten im Gegensatz zu den ersteren ihre flache Form sehr lange oder auch bis zum Schlusse bei. Sie bestehen dann in der Regel aus einem flachen oder leicht napfförmigen, erodierten Zentrum, das mit einer dünnen, rötlichen Kruste bedeckt ist und aus einem

mit Epidermis bekleideten, nicht ulcerierten Randwall, der demjenigen im ersten Fall vollkommen entspricht. Die Ähnlichkeit mit manchem Basalzellencarcinom des Menschen ist oft frappant.

Es kommen aber auch Übergänge zwischen den beiden Tumorarten vor und ebenso Umwandlungen von 1 zu 2 und umgekehrt, infolge des Überwiegens der Ulceration in dem einen, bzw. des Einsetzens einer intensiveren Verhornung im zweiten Fall.

Weiterhin nehmen nun diese Tumoren, und zwar oft sehr rasch, an Ausdehnung zu. Es kann, auch nach Aussetzen der Bepinselung, innerhalb von 1 bis 2 Wochen zu einer Verdoppelung der Tumordimensionen kommen. Benachbarte Tumoren können zusammenfließen. Ebenso rasch erfolgt die Progression in die Tiefe. Die Muskeln werden durchwachsen und zerstört. Die Geschwulstmassen können unter fortschreitender Ulceration bis zum Peritoneum und dem Knochen (Os pubis) vordringen, das erstere gegen die Bauchhöhle zu vorwölbend. Die Wirbelsäule kann skoliotisch auf die Seite gedrängt und (in einem Falle) der ganze Oberschenkel in die Tumormasse aufgenommen werden. Vielfach bilden sich in diesen Stadien da und dort Abscesse. Der Umfang, den der Tumor schließlich erreicht, kann bis zu $^1/_2$ oder mehr des ganzen Rückens betragen und, wenn die Maus unterdessen kachektisch geworden ist, geradezu zu grotesken Bildern Veranlassung geben.

Spontane Heilung von Tumoren, die einmal eine gewisse Größe erreicht haben, haben wir nie beobachtet. (Im Frühstadium ist sie häufig.) Dagegen möchten wir noch einmal ausdrücklich betonen, daß der ganze Prozeß progredient, oft sogar sehr rasch verläuft, nachdem die ursprünglich angewandte Bepinselung längst sistiert worden ist.

Die Tiere verhalten sich in ihrem Allgemeinbefinden sehr verschieden: Manche magern relativ früh ab und gehen kachektisch zugrunde. Andere behalten Freßlust mit einem guten Ernährungszustand fast bis zu einem spontanen Exitus. Wieder andere gehen an interkurrenten Erkrankungen (Peritonitis, Pneumonie, Helminthiasis, Nephritis usw.) zugrunde. In einigen Fällen beobachteten wir schon bei Lebzeiten vergrößerte Inguinal- und Axillardrüsen.

Wenn wir absehen von den interkurrent gestorbenen oder absichtlich getöteten Tieren, so erfolgt der spontane Tod etwa in 5—8 Monaten. Wenn auch im einzelnen der Ablauf der Krankheitserscheinungen zahlreiche Variationen aufweist und, sofern man den genauen Maßstab der menschlichen Pathologie anlegt, kein Fall sich verhält wie der andere, so ist doch im großen und ganzen die oben geschilderte Entwicklung des Krankheitsbildes als eine typische und in großen Zügen immer wiederkehrende zu bezeichnen. Eigentliche Fehlschläge haben wir bei dieser Gruppe nicht zu verzeichnen, indem in jedem einzelnen Fall

maligne Tumoren zur Ausbildung kamen, sofern das Tier nicht vorzeitig zugrunde ging. (Manche Fraktionen erweisen sich als sehr toxisch.)

Aus den Ergebnissen der Sektionen heben wir als weitaus das Wichtigste das schon von Tsutsui und von Fibiger erwähnte Auftreten von echten Metastasen hervor. Wir haben sie in Drüsen, inguinal und axillar, und vor allem in den Lungen, in den letzteren in sehr hohem Prozentsatz und oft in sehr großer Zahl gefunden. Wenn wir von den früh oder interkurrent gestorbenen Mäusen absehen und nur diejenigen in Berücksichtigung ziehen, die eine gewisse Zeitdauer von Beginn der Bepinselung an (etwa 200 Tage) lebten, so können wir sagen, daß in einer Serie etwa in $^4/_5$ unserer Tiere Lungenmetastasen zu finden waren. Makroskopisch erweisen sie sich als stecknadelkopf- bis erbsengroße, graurötliche oder elfenbeinweiße, derbe, die Lungenoberfläche oft stark vorwölbende Knoten. In der Umgebung finden sich meist pneumonische Veränderungen. Es kann aber die übrige Lunge fast oder ganz intakt bleiben.

Schwieriger als vom klinischen Verlauf läßt sich von den **histologischen Veränderungen** ein Gesamtbild entwerfen, da hier die Abweichungen im einzelnen oft viel größer und weitgehender sind. Immerhin läßt sich aus der großen Zahl von Schnittserien, die unseren Beobachtungen zugrunde liegen, und die z. T. in den vorangehenden Beschreibungen verwertet sind, eine bis zu einem gewissen Grade typische Histogenese des Mäusecarcinoms ableiten.

Die primären und für die ganze weitere Entwicklung und das Endresultat bestimmenden Veränderungen bilden sich, wie nicht anders zu erwarten, in dem ektodermalen Anteil des Hautorganes ab.

In den frühesten von uns beobachteten Stadien zeigt sich folgendes Bild: Die Haarfollikel fehlen fast vollständig. Wo sie noch vorhanden sind, sind sie atrophiert oder kaum mehr als ein Häufchen zugrunde gehender Zellkonglomerate erkennbar. Manchmal stellen sie kurze, breite Epithelsprossen ohne Spur eines Haares dar, die nach der freien Oberfläche exkaviert und von einem Hornkegel ausgefüllt sind, so daß man an embryonale Follikelbildung erinnert wird. Die eigentliche Deckepidermis zeigt schon früh eine Verdickung der Hornschicht, die an einigen Stellen einen höheren Grad erreichen kann. Im übrigen kann die Epidermis in diesem Stadium — es handelt sich um das Stadium der eben beginnenden Tumorbildung — auf mehr oder minder große Strecken hin ein durchaus normales Aussehen haben. Häufig allerdings machen sich bereits Veränderungen bemerkbar. Sie bestehen vor allem in einer Hypertrophie, die entweder mehr diffus, über eine kürzere oder längere Strecke der Epidermis ausgesprochen, oder aber umschrieben ist. Im letzteren Falle kommt es zu kleinen Vorwölbungen und Sproßbildungen des Epithels cutiswärts, manchmal



auch schon zu unregelmäßigen Papillenbildungen. Die Hypertrophie betrifft sämtliche Schichten der Epidermis, allerdings oft in ungleichem Grade. Auffällig ist vor allem die Vermehrung der Stachelzellen, die Akanthose. Auch das Stratum granulare erweist sich als verdickt und ebenso die Hornschicht, die in diesem Stadium kaum je färbbare Kerne aufweist.

Schon in diesem Stadium sind auch an den gewucherten Zellen selber gewisse Modifikationen zu beobachten: Die Zellen sind oft größer als normale Epidermiszellen. Die Hypertrophie betrifft vor allem das Protoplasma, unter Umständen auch den Kern, der groß und bläschenförmig, in der Basalschicht dagegen oft auffallend stark tingiert ist. Hier und da ist intracelluläres Ödem vorhanden, das sich bis zur beginnenden Vakuolisierung steigern kann. An andern Stellen ist der Verband der Zellen gelockert, und es treten sowohl an der Basal- wie auch an der Riffzellschicht intercelluläre Lücken auf. Doch sind das keineswegs regelmäßige Befunde. Die Zellen sind unter sich noch durchaus gleich und entfernen sich kaum von den Zellbildern der normalen Epidermis.

Wir treten nun in das Stadium der eigentlichen Tumorbildung ein. Die verdickte Epidermis beginnt auf umschriebenem Bezirk in schmäleren und breiteren Leisten und Sprossen in die Tiefe zu wachsen, wobei die Anzahl der Mitosen vermehrt erscheint. Zwischen die Epithelleisten schiebt sich in schmalen, unregelmäßigen Papillen ein lockeres, gefäßreiches, mäßig zellreiches Bindegewebe, das aber an Mächtigkeit hinter dem epithelialen Anteil weit zurücksteht. Das ganze bildet mit der aufgelagerten, meist schon recht dicken und in die Buchten zwischen den Epithelsprossen eingesenkten Hornschicht den Initialtumor. Er überragt die umgebende Epidermis schon erheblich, senkt sich dabei aber oft napfförmig in die Tiefe, unterhalb die Basis der benachbarten Deckepidermis. Manchmal ragen die epithelialen Papillen über die Oberfläche des eigentlichen Tumorkörpers empor, wodurch die makroskopisch deutlich papillären Tumoren zustande kommen. Die Zellen, aus denen sich diese histologisch noch durchaus benigne erscheinenden, gegen die Cutis zu scharf abgegrenzten Primärtumoren zusammensetzen, entfernen sich in Form, Tinktionsfähigkeit usw. kaum von den bei der beginnenden Hypertrophie beschriebenen. Bemerkenswert ist aber, daß schon in diesen Stadien die Tendenz zur Verhornung, die später eine so große Rolle spielt, häufig in Erscheinung tritt, indem in den proliferierenden Epithelzapfen einzelne Riffzellen oder ganze Gruppen von Zellen, meist unter Zwischenschaltung einer Keratohyalinschicht, der Keratinisierung anheimfallen. Alle bisher beschriebenen Veränderungen treten nicht etwa nur sukzessive auf, sondern finden sich in ein und derselben Haut nebeneinander und neben den eben zu beschreibenden weiteren Umwandlungen.

Die fernere Entwicklung geht nun so vor sich, daß der Initialtumor nach allen Seiten hin wächst. Die Epithelsprossen beginnen energisch seitwärts und in die Tiefe zu wuchern, teilen sich und senden nach allen Richtungen Verzweigungen, so daß schließlich ein unentwirrbares Netz von schmäleren und breiteren Epithelzügen entsteht, wie wir das auch an spontanen Carcinombildungen des Menschen zu sehen gewohnt sind. Das Fehlen der normalen Hemmung, das im eigentlichen Sinne Maligne des Wachstums, zeigt sich nun vor allem darin, daß sich einzelne Epithelzüge vom Grundstock zu lösen beginnen und selbständig in der Tiefe weiter wachsen und nun auch die tiefere Cutis, die Muskelschicht und das submuskuläre Gewebe durchsetzen. Man findet an der Basis und an den Seitenteilen der Tumoren in der Tiefe eine ganze Aussaat von kleineren, oft nur aus wenigen Zellen bestehenden, und größeren Krebsnestern. Die Muskelfasern werden von ihnen umwachsen und isoliert und gehen schließlich zugrunde.

Hand in Hand mit diesem infiltrativen Wachstum geht nun auch eine Veränderung der wachsenden Zelle vor sich. Die ursprüngliche Gleichartigkeit und Gesetzmäßigkeit im Aufbau geht verloren. Die Gestalt der Zellen und vor allem die der Kerne variiert viel stärker als in den ursprünglichen Initialtumoren. Wir sehen Partien, an welchen die Kerne von sehr verschiedener Größe, aber durchwegs außerordentlich chromatinreich und wenig deutlich strukturiert erscheinen. Wieder andere Stellen zeigen große blasse Kerne mit außerordentlich deutlichem Gerüst und Nucleolen. Manchmal sind die Kerne stäbchenartig, nebeneinandergereiht, wie in einer Basalzellschicht, dann wieder oval, birnförmig, rundlich oder ganz unreglmäßig, bisweilen auch pyknotisch. Immerhin ist zu bemerken, daß eine Polymorphie, wie sie in einzelnen Tumoren erreicht wird und späterhin noch beschrieben werden soll, in der weitaus größten Zahl auch der metastasierenden Tumoren nicht beobachtet wird, und daß sogar recht viele Stellen, selbst in jüngsten proliferierenden Partien, gleichartig im Aufbau sind und den Charakter normaler Epidermiszellen in hohem Maße bewahrt haben. Das zeigt sich unter anderem auch darin, daß die Fähigkeit der Hornbildung, die eine normale Hautzellfunktion darstellt, nicht nur erhalten, sondern vielfach außerordentlich gesteigert ist.

Diese Hornbildung ist in allen von uns untersuchten Carcinomen sowie fast in allen beobachteten Metastasen derselben vorhanden, wenn auch quantitativ in außerordentlich verschiedenem Ausmaße. Häufig finden sich innerhalb jedes Krebsstranges eine oder mehrere schön ausgebildete, konzentrisch geschichtete Hornperlen, die oft von einem Kranz keratohyalinhaltiger, platter Zellen umgeben sind, und die vor allem in den Metastasen sehr große Dimensionen erreichen können.



Dann wieder finden wir isolierte oder einige wenige benachbarte Epithelzellen, deren Protoplasma homogen geworden ist und mehr oder minder ausgesprochen die färberischen Eigenschaften des Keratins aufweist, oft noch, während der große, bläschenförmige Kern innerhalb des keratinisierenden Protoplasmas erhalten bleibt. Auch eben in Teilung begriffene, Doppelkerne enthaltende Zellen können der Verhornung anheimfallen. Das Abnormale des Verhornungsprozesses zeigt sich auch darin, daß er ganz unvermittelt, ohne Dazwischenschalten eines Keratohyalinstadiums, eintreten kann, so daß die Hornperle direkt von einem Kranz von Stachelzellen umgeben wird.

Außer dem Wachstum des Tumors in die Tiefe kann man auch ein solches gegen die freie Oberfläche zu konstatieren. Es kommen dadurch Zotten und Papillen von oft ziemlicher Länge und jeglichem Kaliber zustande. Sie bestehen in der Regel im Zentrum aus einem Streifen lokkeren und sehr oft gefäßreichen Bindegewebes und an der Peripherie aus der mehr minder dicken Epithelschicht, die ausnahmslos von einer überaus mächtigen, hier und da kernhaltigen Hornschicht überzogen ist. Manchmal macht sich auch hier eine gewisse Polymorphie der Epithelzelle bemerkbar. Im übrigen stellt diese Papillenbildung in den fortgeschrittenen Perioden der Tumorbildung durchaus keine regelmäßige Erscheinung dar. Ganz besonders fehlt sie in den ulcerierten Partien oder ist nur am Rande vorhanden.

Neben den bisher geschilderten, proliferativen Erscheinungen sind nun auch die regressiven für die Entwicklung der Tumoren von Bedeutung. Vielfach kommt es, ganz besonders in den ältesten und zentralen Partien des Tumors, zum Zerfall des Tumorgewebes. Inwieweit derselbe durch eine geringere Resistenzfähigkeit und Lebensdauer der Tumorzellen selber, inwieweit er durch ungünstige Ernährungsverhältnisse, Druck der Hornmasse oder sekundäre Infektion bedingt ist, läßt sich kaum entscheiden. Tatsache ist, daß die Tumorzellen und mit ihnen auch das umgebende Bindegewebe in älteren Partien die Färbung oft schlecht annehmen und einen nekrotischen Eindruck machen; dabei kommen auch Kernfragmentationen vor. Zugleich pflegen an diesen Stellen große Ansammlungen von Leukocyten stattzufinden, und es kann direkt zu eitriger Einschmelzung des Gewebes kommen. An der Oberfläche dieser ulcerösen Stellen sammeln sich Detritus, fibrinöses Exsudat und zugrunde gehende Kernmassen, und all das bildet zusammen mit den verbleibenden Hornmassen die dicken, schon makroskopisch auffallenden hornigen Auflagerungen. Die zentralen Ulcerationen in den Geschwülsten können sehr tief greifen, einige bis auf die untere Muskelschicht und selbst bis in die Nähe der Knochen, und das eigentliche Tumorgewebe kann hier bis auf einige nekrotische Fetzen verschwinden, so daß die wahre und ursprüngliche Natur des Gebildes



nur an den peripher noch vorhandenen, proliferierenden Krebssträngen gut erkennbar ist.

Die bisherige Darstellung der histologischen Entwicklung der Tumoren trifft für die meisten von uns beobachteten Fälle zu und ist gewissermaßen als der normale Verlauf unserer experimentellen Mäusecarcinome aus dieser Gruppe zu betrachten. Daneben kommen aber doch im einzelnen Abweichungen, manchmal sehr weitgehende, vor, die ein ganz besonderes Interesse beanspruchen. Diese Abweichungen sind dreierlei Art:

1. Die Tumorzellen machen den physiologischen Umwandlungsprozeß der Epidermiszellen nicht durch. Es kommt nicht oder nur abortiv zur Bildung von Stachelzellen, und die Verhornung ist auf wenige Punkte beschränkt oder bleibt ganz aus. Es bewahren vielmehr die Geschwulstzellen mehr oder minder deutlich den Charakter von Basalzellen, d. h. in dem ziemlich schmalen Protoplasmaraum liegt ein annähernd stäbchenförmiger, länglicher, meist sehr dunkel gefärbter Kern, dessen Form bei genauerer Betrachtung jedoch von Zelle zu Zelle viel mehr Unterschiede aufweist, als das in den Basalzellen der normalen Epidermis der Fall ist. Die Bilder, die hier entstehen, und die sowohl nur kleinere Partien eines sonst typischen Tumors als auch — das allerdings nur in einem Falle — fast den ganzen Tumor beherrschen können, erinnern dann an ein Basalzellencarcinom beim Menschen. Dieser Tumortyp kann in diesem Falle auch in den Metastasen wiederkehren.

2. An 2. Stelle sind Tumoren bzw. Tumorpartien zu nennen, deren Zellen, rein morphologisch gesprochen, kaum mehr Verwandtschaft mit dem Mutterboden erkennen lassen. Es sind Zellen, die zum Teil Fibroblasten außerordentlich ähnlich sind, und die einen länglichen, intensiv gefärbten Kern in einem schmalen Protoplasma aufweisen. Oft erinnern solche Partien außerordentlich an ein Spindelzellensarkom. Stellenweise sind sie von solchen oder auch vom umgebenden, sehr zellreichen, proliferierenden Bindegewebe kaum zu unterscheiden. Dann wieder gehören hierher große, meist protoplasmaarme Zellen mit schwach gefärbten, bläschenförmigen Kernen, manchmal an Epitheloidzellen erinnernd, oder aber solche Zellen, die in syncytiumartigen Häufchen vereinigt sind. Bisweilen kommen Bilder zustande, wie wir sie in groß- und polymorphzelligen Sarkomen finden.

3. Ganz besonders merkwürdig und besonders vom dermatologischen Standpunkt aus von großem Interesse sind aber diejenigen Tumoren, deren Zellen den höchsten Grad von Polymorphie und Atypie erreichen. Einen gewissen und manchmal ziemlich erheblichen Grad von Polymorphie, sowohl was die Gestalt der Zellen als auch besonders die Formen und die Tinktionsfähigkeit der Kerne betrifft, läßt sich schon



an zahlreichen Stellen der typisch verlaufenden Carcinome konstatieren. Dabei bleibt aber im großen und ganzen doch immer der Typus und der gesetzmäßige Aufbau des Mutterbodens, aus dem die Geschwulstelemente entstammen, bis zu einem hohen Grade gewahrt. Das ist nun bei den essentiell polymorphen Carcinomen dieser Gruppe nicht mehr der Fall. Wir finden hier vielmehr ein vollkommen regelloses Neben- und Durcheinander von Zellen und besonders von Kernen allerverschiedensten Kalibers. Das ist schon bei schwacher Vergrößerung auffällig und wird noch viel deutlicher, wenn wir die Zellen im einzelnen betrachten. Es liegen hier dicht nebeneinander Zellen mit pyknotischen Mikrokernen, die kaum die Größe von Lymphocytenkernen erreichen, solche, deren Kerne die Größe einer ganzen normalen Epidermiszelle noch übertreffen, und dazwischen kommen alle Übergänge vor. In gleicher Weise variiert die Form der Kerne, die rund, oval, stäbchenförmig, zylindrisch oder ganz unregelmäßig gestaltet sein können. Viele Kerne nehmen die Kernfarbstoffe maximal an — es gilt das sowohl für die ganz großen als auch für die pyknotischen Kerne — und fallen schon bei schwacher Vergrößerung als ganz dunkle, kompakte Klumpen auf, während andere nur ganz schwach gefärbt sind und die Chromatinfäden und Nucleoli sehr distinkt erkennen lassen. Manchmal finden sich in derselben Zelle 2 und 3 Kerne vereinigt, und außerordentlich häufig sind Kernteilungsfiguren in allen Stadien zu sehen. Bisweilen ist der Kern von einem hellen Hof umgeben.

Das Protoplasma selber ist homogen, häufig aber auch ödematös, vakuolisiert. In einzelnen noch kernhaltigen Zellen hat, was sich besonders bei van Gieson-Färbung zeigt, bereits ein Keratinisierungsprozeß eingesetzt. Es resultieren zum Teil corps-ronds-ähnliche und andere dyskeratotische Bilder, wie wir sie von der Darierschen Dermatose her kennen. Manche Bilder könnten direkt aus einer solchen stammen. Ganz besonders aber wird man an die von Bowen zuerst beschriebene präcanceröse Dermatose erinnert. Das Ganze bietet das Bild einer überstürzten und vollständig in Unordnung geratenen Epithelproliferation, die wir am besten als polymorphe Dysplasie bezeichnen können.

Solche polymorph-dysplastische Veränderungen finden sich in weit fortgeschrittenen Tumoren, die sicher schon als carcinomatös aufzufassen sind, unter anderem auch in den das Muskelgewebe durchsetzenden Tumorsträngen. Es ist aber hervorzuheben, daß annähernd dieselben Bilder auch schon in beginnenden, ganz kleinen Initialtumoren anzutreffen sind, die sehr scharf gegen die Cutis abgegrenzt sind und noch nichts von infiltrativem Wachstum erkennen lassen. An Häufigkeit tritt diese Art von Tumoren in unserem Material gegenüber der zuerst beschriebenen weit zurück, und es entzieht sich einstweilen der Entscheidung,

wodurch auf derselben Haut nebeneinander der eine Tumor sich in der gewöhnlichen Weise, der andere primär atypisch entwickelt.

Gegenüber den Veränderungen des Epithels treten diejenigen, die wir an den Gefäßen und im Bindegewebe beobachten, an Bedeutung weit zurück. Man hat den Eindruck, daß sie im wesentlichen sekundär durch das vordringende Epithelwachstum und durch die Umwandlung im Chemismus der Epithelzellen, an manchen Stellen wohl auch durch sekundäre Infektion verursacht sind.

An den Gefäßen ist das Auffälligste die Dilatation. Sie betrifft die größeren Gefäße, vor allem aber die Capillaren. Sie sind sowohl in der tieferen Cutis als auch ganz besonders in den aus der Oberfläche des Tumors hervorragenden fibroepitheliomatösen Zotten oft maximal erweitert, erscheinen auch vermehrt und sind mit Blut strotzend gefüllt. Das kann so weit führen, daß der ganze Grundstock der Papillen von derartigen erweiterten und geschlängelten Capillargefäßen ausgefüllt ist, dem die Epithelhülle direkt fast ohne Zwischenschaltung von Bindegewebe aufsitzt. Solche Bilder, die hier nur ausnahmsweise anzutreffen sind, stellen in anderen, später zu beschreibenden Tumoren die Regel dar. Ähnliche Dinge können wir auch in den Lymphdrüsenmetastasen finden. Häufig ist in solchen erweiterten Capillargefäßen das Endothel stark gewuchert und ragt knopfförmig ins Lumen vor.

Das Bindegewebe selber, zwischen und in der Nähe der Tumoren ist locker, ödematös und schon in Initialstadien zellreicher als normal. In den ausgebildeten Tumoren ist die Zahl der Bindegewebszellen stets vermehrt, manchmal in sehr hohem Grade, und wir treffen viele Fibroblasten, etwa einmal auch epitheloide Zellen Zu gleicher Zeit beginnt sich auch eine Zellinfiltration bemerkbar zu machen, die oft hohe Grade erreicht. Die Zellen, aus denen die oft perivasculären Infiltrate bestehen, sind sehr verschiedener Natur. Meistens handelt es sich um Lymphocyten, die viele Stellen des Bindegewebes und der Muskulatur in großer Zahl durchsetzen. Es kommen aber auch Anhäufungen von Plasmazellen und bisweilen sehr großer Mengen von Mastzellen vor. Auch polynucleäre Leukocyten fehlen nicht; besonders reichlich sind sie an den ulcerösen und in der Nähe der nekrotischen Partien sowie in den Krusten. Hier kommt es manchmal zu schon makroskopisch sichtbaren Abscessen. Schwer deutbare Bilder entstehen dann, wenn in einem sehr zellreichen, mit vielgestaltigen Fibroblasten versehenen Bindegewebe sich atypische, isolierte oder nur zu ganz kleinen Gruppen vereinigte Tumorzellen ausbreiten. Es kann dann im einzelnen oft schwierig, wenn nicht unmöglich sein, zu entscheiden, welche Anteile des Gewebes mesodermaler, welche ektodermaler Herkunft sind.

Die bei der Gruppe III verwendete Fraktion unterscheidet sich in ihrer Wirkung in verschiedenen Punkten wesentlich von Gruppe V.



Einmal im Verlauf: Der größte Teil der damit bepinselten Tiere zeigt überhaupt keine Reaktion. Dort, wo schließlich Tumoren auftreten, stellen sie sich viel später ein, wachsen viel langsamer und nehmen, wenn überhaupt, erst nach einer viel längeren Zeitspannung einen malignen Verlauf. Im histologischen Bild überwiegt hier stark die Bildung von zottigen, papillären Fibroepitheliomen mit bleibend gutartigem oder (sehr viel seltener) sehr spät einsetzenden bösartigem Charakter. Ganz auffallend ist die Reaktion des Gefäßapparates, speziell die Dilatation und Neubildung der Capillaren. Während sie bei Gruppe V nur teilweise eine wichtigere Rolle spielt, tritt sie hier geradezu in den Vordergrund. Manchmal nehmen die erweiterten Gefäße den Hauptteil der Zotten ein, und auch in der eigentlichen Cutis sind sie in außerordentlich reicher Zahl vorhanden. Man kann stellenweise geradezu von angiomartigen Bildungen reden.

Wo es zur Bildung eines malignen primären Tumors kommt (Maus III E), handelt es sich um ein infiltrativ wachsendes, verhornendes Cancroid mit starker Zellatypie. Stellenweise ist die Verhornungstendenz gering, fast fehlend.

Als auffällig ist noch zu erwähnen eine ausgesprochene Hypertrophie der Talgdrüsen und das Intaktbleiben vieler Haarfollikel.

Ganz eigentümlich liegen die Verhältnisse in den Lungen. Es handelt sich hier nicht um Cancroide, überhaupt nicht um Tumoren, die den Ursprung des Primärtumores in der Haut vermuten lassen, sondern um Bildungen von durchaus papillär adenomatösem Typus.

Derartige multiple Lungentumoren haben wir, wie wir noch hinzufügen müssen, auch einmal bei einer Maus von Gruppe V (Maus Nr. 6) gefunden. Den Gedanken, daß es sich auch hierbei, wie bei den oben beschriebenen spinocellularen Metastasen der Gruppe V, um Metastasen eines primären Hauttumors handeln könne, haben wir von der Hand gewiesen. Wir können uns nicht vorstellen, daß ein primäres Cancroid der Haut in der Lunge Metastasen vom Bau eines Adenoms bzw. Adenocarcinoms setze. Es können hier vielmehr nur Tumoren vorliegen, die in der Lunge selber ihren Ausgangspunkt haben, und tatsächlich sieht man auch bei der Durchmusterung von Serienschnitten Stellen, welche es sehr wahrscheinlich, wenn nicht gewiß erscheinen lassen, daß die Tumoren von den feinsten Bronchiolen ausgehen. Ungelöst ist aber einstweilen noch die Frage: Liegen hier spontan entstandene multiple Lungenadenome vor, oder handelt es sich um die Wirkung des (resorbierten? inhalierten?) eingepinselten Stoffes? Immerhin erscheint das erstere wahrscheinlicher (vgl. M. Haaland: Spontaneous tumours in mice. Imp. cancer research fund. 1911).



Literatur.

Bierich u. Möller, Bemerkungen z. exper. Erzeugung von Teercarcinomen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 42. 1921. — Bloch u. Dreifuss, Über die künstl. Erzeugung von metast. Carcinomen durch Teerbestandteile. Schweizer. med. Wochenschr. Nr. 45. 1921. — Brosch, Theor. u. exp. Untersuchung z. Path. u. Hist. der malig. Geschwüre. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **162**. 1900. — Cazin, Des origines et d. modes de transmission du Cancer. Paris 1894. — Fibiger, Zeitschr. f. Krebsforsch. **13**, H. 2. 1913; **14**, H. 2. 1914; **17**, H. 2. 1919. — Fibiger, Compt. rendus de la soc. de Biol. 24. VII. 1920. — Fibiger u. Bang, Experimental Production of Par Cancer in white Mice. Kopenhagen 1921. — Fischer, B., Die exp. Erzeug. atyp. Epithelwuch. u. die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münch. med. Wochenschr. Nr. 42. 1906. — Haga, Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**. 1912; **12**. 1913. — Hanau, Fortschr. d. Med. **7**. 1889. — Haxthausen, Dermatol. Zeitschr. **23**. 1916. — Jores, Über die mit Scharlachrotöl erzeugten Geschwülste. Münch. med. Wochenschr. Nr. 18. 1907. — Leuenberger, Die unter d. Einfluß der synth. Farbindustrie beobachtete Geschwulstentw. Beitr. z. klin. Chirurg. **80**, Heft. 2. — Meyer, A. W., Exper. Epithelgeschwülste. Zieglers Beitr. **46**. — O'Donovan, British Journal of Derm. Sept. 1921. — Sachs, Einwirkung v. Anilinfarbstoffen auf die Haut. Arch. f. Derm. u. Syphilis **116**. 1913. — Schuchardt, Volkmanns Sammlg. klin. Vorträge Nr. 257. 1885. — Schuchardt, Arch. f. klin. Chirurg. **43**. — Secher, Wirkg. d. Haferverfütterung auf die Zunge von Ratten. Zeitschr. f. Krebsforsch. **17**. 1919. — Stahr, Atyp. Epithelwucherung u. Carcinom. Münch. med. Wochenschr. Nr. 24. 1907. — Stahr, Zieglers Beitr. **61**. 1916. — Stoeber, Exp. Erzg. atyp. Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 43. 1909. — Stoeber, Atypische Epithelwucherungen durch Scharlachrotöl usw. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 739. — Stoeber u. Wacker, Atypische Epithelwucherungen durch Eiweißfäulnisprodukte. Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 947. — Tillmanns, Über Teer-, Ruß- und Tabakskrebs. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **13**. 1881. — Tsutsui, Über das künstl. erzeugte Cancroid bei der Maus. Gann, jap. Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**. 1918. — Ullmann, Bei der Erdölgewinnung und Paraffinfabrikation entstehende Berufsdermatosen. Das österreich. Sanitätswesen, Nr. 18. 1912. — Volkmann, Verh. d. dtsch. Ges. f. Chirurg. 1874. — Volkmann, Berl. klin. Wochenschr. 1874. — Volkmann, Beitr. z. Chirurg. 1875. — Wacker u. Schmincke, Untersuchung z. kausalen Genese atypischer Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschr. Nr. 30/31. 1911. — Wessely, Über die Wirkung des Scharlachöls auf d. menschl. Epidermis. Med. Klinik Nr. 10. 1910. — Yamagiwa u. Ichikawa, Über atypische Epithelwucherungen. IV. Tagg. d. jap. pathol. Ges. April 1914. — Yamagiwa u. Ichikawa, Über d. künstl. Erzeugung von Papillom. V. Tagg. d. jap. path. Ges. April 1915. — Yamagiwa u. Ichikawa, Experim. über d. Pathog. d. Epith.-Geschw. Mittlg. d. med. Fak. Tokyo. **15**, H. 2. 1915. — Yamagiwa u. Ichikawa, Künstl. Erzeugung von Carcinom. II., III. u. IV. Mitteilg. jap. path. Ges. April 1916, Tokyo med. Ges. Juni 1916 u. Gann. **11**, H. 2. 1917. — Yamagiwa u. Ichikawa, Experim. über die Pathogenese d. Epithelgeschw. Mitteilung d. med. Fak. Tokyo. **22**, H. 1. 1919. — Yamagiwa u. Ohno, Künstl. Erzeugung v. Epithelgeschwülsten am Hühnereileiter. Jap. Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**, H. 1. 1918. — Yamagiwa u. Takeuchi, Mitteilg. d. med. Fak. Tokyo **20**, H. 1. 1918.

Psoriasis vulgaris mucosae oris.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Arthur Jordan.**

(Aus der Hautklinik der II. Moskauer Universität. [Direktor: Prof. G. Meschtscherski].)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Dezember 1921.)

Die große Seltenheit der Mitbeteiligung der Schleimhaut bei der Psoriasis vulgaris und ihre sich immerhin von den Veränderungen der Haut unterscheidende Form haben bisher der Schleimhautpsoriasis unter den Dermatologen nur eine sehr beschränkte Anerkennung verschafft.

Wohl hat nach den Angaben von Schwimmer, Gibert bereits im Jahre 1860 von einem Übergreifen der Psoriasis von der Haut auf die Schleimhaut der Lippen, wie der Augenwinkel, Wilson im Jahre 1868 von Erkrankungen der Zunge bei Individuen, die an Psoriasis litten, berichtet und Bazin die Bezeichnung Psor. buccalis, labialis, lingualis für Schleimhautveränderungen bei der Psoriasis angewendet, die auf der Innenseite der Wangen, der Lippen und der Zunge vorkommen und durch kleine, weißliche Häutchen, die sich oft zu länglichen Streifen aneinanderreihen, gebildet werden. Schwimmer lehnte jedoch im Jahre 1877 in seiner ausführlichen Arbeit über die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle diese Möglichkeit ab und führte solche Schleimhautveränderungen, die er Leukoplakia oris nannte, auf die Einwirkung des Verdauungstraktus, den Einfluß des Tabaks und auf Syphilis zurück. Diese Arbeit hat meiner Ansicht nach viel zur ablehnenden Stellung des Gros der Dermatologen gegenüber einer Psoriasis der Mundschleimhaut beigetragen. Immerhin bemerkte Lang, daß er zweimal Schleimhautaffektionen beobachtet habe, die — höchst wahrscheinlich — mit der Schuppenflechte in Zusammenhang zu bringen waren, ferner berichteten Polotebnow u. Pospelow fast zu gleicher Zeit über je eine Beobachtung von Psoriasis vulgaris der Mundschleimhaut, nur mit dem Unterschiede, daß dieselbe in dem Fall des Ersteren die Schleimhaut der Wangen, in dem Fall des Letzteren die Schleimhaut der Unterlippe betraf. Am 23. III. 1901 stellte Krassnow in der Moskauer Venerologisch-Dermatologischen Gesellschaft einen weiteren derartigen Fall vor, so daß Pospelow sich in seinem Lehrbuch der Hautkrankheiten dahin aussprach, daß die Tatsache des Vorkommens der Psoriasis vulgaris auf der Mundschleimhaut keinem Zweifel unterliege. In dieselbe Zeit fallen noch einige, freilich nur spärliche Beschreibungen ähnlicher Art in der Literatur, so z. B. von Kutznitzky u. Schütz, wobei Letzterer die Diagnose Psoriasis der Mundhöhle damit motiviert, daß in seinen Fällen die Ätiologie für eine Schwimmersche Leukoplakie fehlte, und daß es sich um Kinder und weibliche Personen handelte, bei welchen die Leukoplakie nur äußerst selten vorkommt und daß in allen diesen drei Fällen



gleichzeitig Erscheinungen von Psoriasis der Haut bestanden. Diese Befunde gaben Lissauer Anlaß zu einer Arbeit über das Verhältnis von Leukoplakia oris und Psoriasis vulg., in welcher er zeigte, daß unter 50 männlichen Psoriatikern 10, freilich alles Raucher, Leukoplakie aufwiesen, so daß seiner Ansicht nach ein Zusammenhang zwischen Leukoplakie und Psoriasis nicht von der Hand zu weisen sei. Alle diese Beobachtungen betrafen nur die klinische Seite der Frage, bis Oppenheim u. Thimm den histologischen Beweis für einen Zusammenhang der seltenen Veränderungen auf der Mundschleimhaut bei der Psor. vulg. mit den Veränderungen auf der Haut erbrachten, welcher in dem Nachweis von Parakeratose, Acanthose und Papillomatose, diesen für Psoriasis so charakteristischen histologischen Veränderungen der Haut, auch bei der Schleimhaut besteht. Aber dennoch haben diese Beobachtungen und Nachweise nicht vermocht, die Mehrzahl der Dermatologen von dem, wenn auch seltenen Vorkommen einer Psoriasis mucosae oris zu überzeugen, denn sogar Kreibich, welcher am 28. XI. 1900 in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft einen Fall von Übergang des psoriatischen Prozesses auf die Lippenschleimhaut vorgestellt hat, schreibt in seinem Lehrbuch: „An der Schleimhaut des Mundes wurde bis jetzt Psoriasis vulgaris nicht konstatiert, zufällige Kombinationen von Psoriasis vulgaris und Psoriasis mucosae oris kommen natürlich vor." Nach Hallopeau u. Leredde bleiben die Schleimhäute unangetastet und das Wort Psoriasis lingualis hat nichts mit Psoriasis zu tun, sondern es handelt sich um Leukoplakie ohne Beziehung zu dieser Dermatose. Desgleichen sagt Darier: „Vollständig frei bleiben die Schleimhäute." Nur Matzenauer u. Trautmann geben die Möglichkeit einer Psoriasis vulgaris der Mundschleimhaut zu, wobei jedoch Letzterer noch die Ergebnisse weiterer Forschungen abzuwarten rät, um zu einem klaren Bilde zu kommen. Auch Jadassohn nähert sich dieser Ansicht, indem er sagt: „Ich selbst habe noch keinen einwandfreien, hierhergehörigen Fall gesehen; nach der Literatur kann man aber an ihrem gelegentlichen Vorkommen kaum zweifeln."

Nicht weniger skeptisch als alle übrigen Dermatologen habe auch ich mich bisher in dieser Frage verhalten, zumal da ich im Laufe meiner langjährigen Praxis bei Psoriasis vulgaris gelegentlich gesehene Schleimhautveränderungen immer bei Rauchern antraf, bis mich in diesem Herbst eine in meine Abteilung aufgenommene Kranke mit Psoriasis vulgaris eines Besseren belehrte.

Die Krankengeschichte lautet kurz folgendermaßen: Die 27jährige taubstumme ledige E.[1]) wurde am 14. IX. 1921 in die Hautklinik aufgenommen. Ihren schriftlichen Angaben gemäß leidet sie seit dem 7. Lebensjahre an einem Ausschlag, der zunächst an den Ellbogen und Knien begann und sich von dort allmählich weiter verbreitete. Zeitweilig verschwand er bis auf nachbleibende Reste auf den Streckseiten der oberen und besonders der unteren Extremitäten. Eine auffallende Steigerung des Hautleidens stellte sich in diesem Frühjahr, nach der Revaccination, ein. Von den Eltern und Geschwistern soll zwar keiner einen ähnlichen Ausschlag haben, wohl aber eine Cousine (Tochter der Mutter-Schwester). Die Kranke raucht nicht, erfreut sich im allgemeinen einer guten Gesundheit, leidet nicht an Verdauungsbeschwerden.

Status praesens bei der Aufnahme: Die Kranke ist gut genährt und kräftig gebaut. Sie weist auf dem Rumpf die charakteristischen Zeichen einer Psoriasis guttata und nummularis auf den Extremitäten einer Psoriasis annularis und

[1]) Der Fall wurde von mir am 6. XI. 1921 in der Sitzung der Moskauer Venerologisch-Dermatologischen Gesellschaft vorgestellt.



diffusa auf. Vereinzelte Schuppen auf dem Kopf. Handflächen, Fußsohlen und Nägel sind normal. Auf der Schleimhaut beider Wangen, stärker rechts als links, finden sich streifenförmige, zarte, weiße Verfärbungen, und zwar entsprechend der

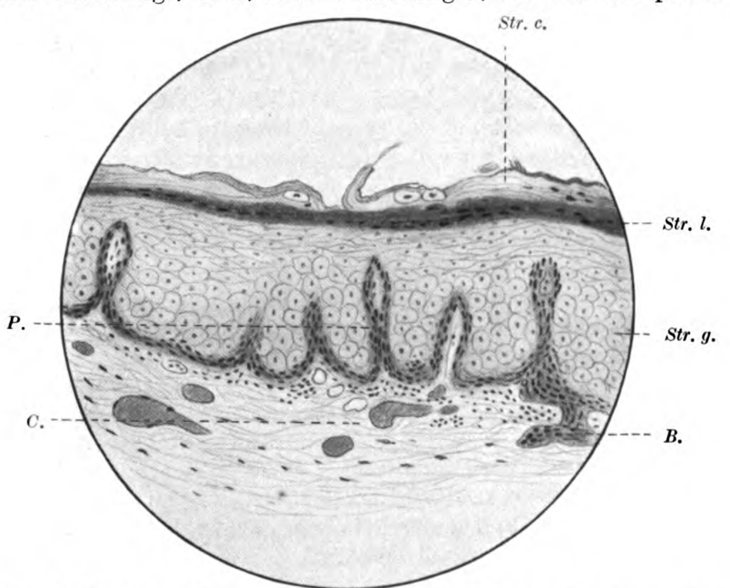


Abb. 1. Schnitt durch einen Fleck der Wangenschleimhaut. Vergr. 80 : 1. *Str. c.* = Stratum corneum; *Str. l.* = Stradum lucidum; *Str. g.* = Stratum granulosum; *B.* = Basalzellen des Rete; *P.* = Papille; *C.* = Corium.

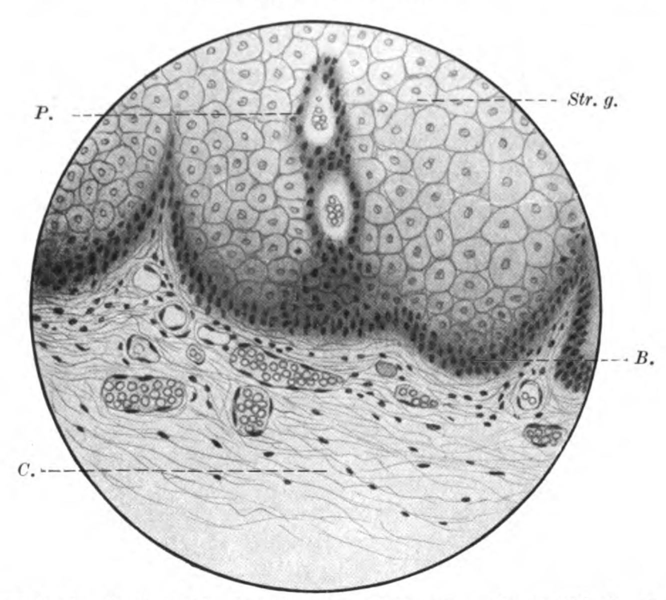


Abb. 2. Schnitt durch einen Fleck der Wangenschleimhaut. Vergr. 230 : 1. *P.* = Papille; *C.* = Corium; *Str. g.* = Stratum granulosum; *B.* = Basalzellen des Rete.

Partie, welche beim Kauen zwischen der oberen und unteren Zahnreibe zu liegen kommt. Die weißlichen Streifen beginnen nicht am Mundwinkel, sondern ein wenig davon entfernt und ziehen ringförmig, zwischen sich Partien normaler Schleimhaut

lassend, dahin. Rechts findet sich weiter in der Mitte des Streifens ein linsengroßer, deutlicher ausgesprochener, weißer, dicker Belag, der sich nicht abkratzen läßt. Zwecks bioskopischer Untersuchung wurde aus der betroffenen Partie der Schleimhaut der rechten Wange ein Stückchen exstirpiert. Die vom Prosektor Dr. W. Schamschin vorgenommene Untersuchung ergab, wie die Abbildungen 1 u. 2 zeigen, folgendes: Das Str. mucosum ist verbreitert, die einzelnen Zellen desselben sind halbdurchsichtig und schleimig degeneriert, aber die Kerne wohl erhalten. Unmittelbar über dieser Schicht gequollener Zellen liegt eine solche abgeplatteter Zellen, die sich tinktoriell deutlich von den unter ihnen gelegenen unterscheiden. Über der Schicht der abgeplatteten Zellen finden sich vereinzelte Hervorragungen von lockeren, verhornten Zellen. Die basale Schicht des Rete Malpighii ist im

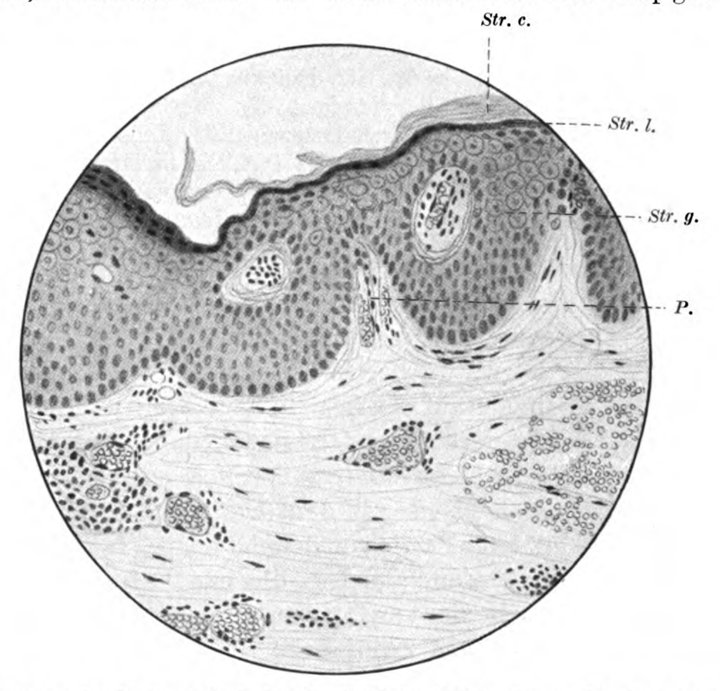


Abb. 3. Schnitt durch einen Fleck der Brust. Vergr. 230:1. *Str. c.* **= Stratum corneum;** *Str. l.* **= Stratum lucidum;** *Str. g.* **= Stratum granulosum;** *P.* **= Basalzellen des Rete.**

großen ganzen deutlich vom Corium abgetrennt, nur hier und da wird durch Lymphocyten, die sich zwischen die epithelialen Zellen einschieben, die scharfe Grenze etwas verwischt. Die Papillen sind verlängert und verschmächtigt. Das Corium erweist sich stellenweise infiltriert mit kleinen Rundzellen, die meist in der oberflächlichen Partie des Coriums und in der Umgebung der Gefäße sitzen. Die Blutgefäße selbst sind erweitert und stärker mit Blut gefüllt. Zum Vergleich wurde ein Präparat von der Lippenschleimhaut einer nicht rauchenden Person ungefähr desselben Alters hergestellt. Die Untersuchung ergab, daß die Epidermis viel schmäler ist und die Papillen bedeutend kompakter sind als in unserem Fall. Die Keratohyalinschicht fehlt in dem einen wie in dem anderen Fall. Die Verhornung erweist sich in unserem Fall stärker ausgesprochen als bei der normalen Schleimhaut, dafür fehlen im Präparat von der letzteren die Zeichen der entzündlichen Reaktion im Corium. Der Unterschied im histologischen Bilde der normalen Mundschleimhaut und in demjenigen von der Schleimhaut unserer Psoriasiskranken ist so frappant, daß an dem Vorhandensein eines pathologischen

Prozesses der Schleimhaut nicht zu zweifeln ist. Vergleicht man die histologischen Veränderungen der Wangenschleimhaut in unserem Fall mit der Abbildung von einer Leukoplakia oris Schwimmer im Grundriß der Dermatologie von Darier, so ist der Unterschied durch das Fehlen der Hypertrophie der Körnerschicht und des sklerotischen Prozesses im Corium so eklatant, daß eine Deutung unseres Falles als Leukoplakia oris ganz unmöglich erscheint. Dagegen entsprechen die Schleimhautveränderungen in unserem Falle genau denen der Haut von derselben Kranken, wie nach Abb. 3 die bioskopische Untersuchung einer Psoriasisplaque auf der Haut der Brust ergibt. Bei derselben erweist sich nämlich die Epithelschicht verdickt und gequollen. Diese Verdickung ist einerseits die Folge einer Quellung der Zellen des Str. mucosum, andererseits die Folge einer nicht vollständigen Verhornung der Zellen der Epidermis. Dabei fällt eine Verdünnung mit stellenweise vollkommenem Schwunde der keratohyalinhaltigen Zellen auf, so daß die Stachelzellen unmittelbar in das Str. lucidum und weiter in die Schicht der verhornten Zellen übergehen. Bei Vergleich des vom psoriatischen Prozeß betroffenen Bezirks mit der Nachbarschaft machen die Zellen der letzteren einen kleineren und kompakteren Eindruck. Die Papillen sind am Ort der Psoriasis verlängert und verschmächtigt, das Corium zeigt erweiterte Gefäße mit jungen Bindegewebszellen und Lymphocyten in der Umgebung.

Es handelt sich um eine entzündliche Infiltration, welche vollkommen an den nicht vom Krankheitsprozeß betroffenen Partien fehlt. Die Veränderungen am Ort der Psoriasisplaques auf der Haut entsprechen den von Unna bei der Psoriasis beschriebenen und sind fast identisch mit denjenigen auf der Schleimhaut der Wange unserer Kranken. Der einzige Unterschied besteht darin, daß bei der letzteren die Verdickung der Hornschicht weniger deutlich ausgesprochen ist, was aber seine natürliche Erklärung in dem Umstande findet, daß die verhornten Zellen an letzterer Partie von dem Mundspeichel fortgeschwemmt werden dürften. Außerdem gleichen die erwähnten Schleimhautveränderungen vollkommen den von Oppenheim und Thimm beschriebenen, so daß es wohl keinem Zweifel unterliegt, daß die Veränderungen auf der Wangenschleimhaut unserer Kranken durch Psoriasis vulgaris hervorgerufen sind. Dieses wird noch wahrscheinlicher, wenn man bedenkt, daß wir es mit einer jugendlichen Person zu tun haben, bei der überhaupt die Leukoplakia oris selten vorkommt, und welche ferner nicht raucht und keine Lues hat. Die WaR. fiel negativ aus. Das symmetrische Vorkommen der Schleimhautveränderungen spricht gegen einen traumatischen Ursprung. Endlich ist noch als Beweis für den Psoriasischarakter der Schleimhautveränderungen der gute Erfolg der Psoriasisbehandlung durch große Dosen KJ anzuführen. Die Kranke erhält Jodkali in allmählich steigender Dosis, bis je 8,0 pro die, welches sie gut verträgt, und wodurch im Laufe von $1^1/_2$ Monaten nicht nur die Psoriasisplaques auf der Haut sichtbar zurückgegangen sind, sondern sich auch die weißlichen Verfärbungen auf der Wangenschleimhaut zu kaum erkennbaren rosa Streifen abgeschwächt haben. Den Schwund der Schleimhautveränderungen



durch die Behandlung sehen aber sowohl Pospelow wie Thimm als Beweis für den Psoriasischarakter der Schleimhautplaques bei Psoriatikern an, so daß auch dieses Moment zugunsten unserer Annahme spricht. Wenn auch derartige Fälle äußerst selten sind und bei jedem, der sie selbst nicht gesehen hat, so lange Zweifel erwecken werden, bis er sie selbst geschaut hat, hoffe ich doch, daß mein Fall einen weiteren Stein zu ihrer Anerkennung bietet.

Literatur.

Bazin, zit. nach Schwimmer l. c. — Darier, Grundriß der Dermatologie. Deutsche Übersetzung 1913. — Gibert, zit. nach Schwimmer l. c. — Hallopeau et Leredde, Traité pratique de dermatol. 1900. — Jadassohn, Psoriasis und verwandte Krankheiten. Med. Klinik 1915, Nr. 39 u. 40. — Krassnow, Sitzungsber. der Moskauer Venerol.-Dermatol. Ges. 1902, **10**, 48. Russisch. — Kreibich, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **56**, 244. 1901; Lehrbuch der Hautkrankh. Wien 1904. — Kutznitzky, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **38**, 405. 1897. — Lang, Vorlesungen über Pathol. u. Therapie der Syph. 1884—1886. — Lissauer, Über das Verhältnis von Leukoplakia oris u. Psor. vulg. Dtsch. med. Wochenschr. 1899, Nr. 31. — Matzenauer und Jarisch, Die Hautkrankheiten. Wien u. Leipzig 1908. — Oppenheim, Psor. v. der Mundschleimhaut. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **37**. 1903. — Polotebnow, Über die Ätiologie, den Verlauf und die Beh. der Psor. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **19**, 1193. 1887. — Pospelow, Zur Kasuistik der Psor. genuina ac. Allwöchentl. klin. Zeitung 1887. Russisch. — Schwimmer, Die idiopathischen Schleimhautplaques der Mundhöhle. Vierteljsch. f. Dermatol. u. Syphilis 1877 u. 1878, Jahrg. 9 u. 10. — Schütz, Über Leukoplakia oris bei Psoriasis u. and. Dermatosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **46**, 437. 1898. — Trautmann, Die Krankh. der Mundhöhle u. der oberen Luftwege bei Dermatosen. Wiesbaden 1911. — Thimm, Psor. v. der Haut u. Schleimhaut. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **39**, 1. 1904. — Unna, Histopathologie. Berlin 1894. — Wilson, zit. nach Schwimmer l. c.



(Aus der Abteilung für Hautkrankheiten der Budapester Graf Albert Apponyi-Poliklinik [Vorstand: Prof. Ludwig Török].)

Über einen Fall von Granuloma annulare.

Von

Dr. **Desider Kenedy,**
Assistent.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 25. Dezember 1921.)

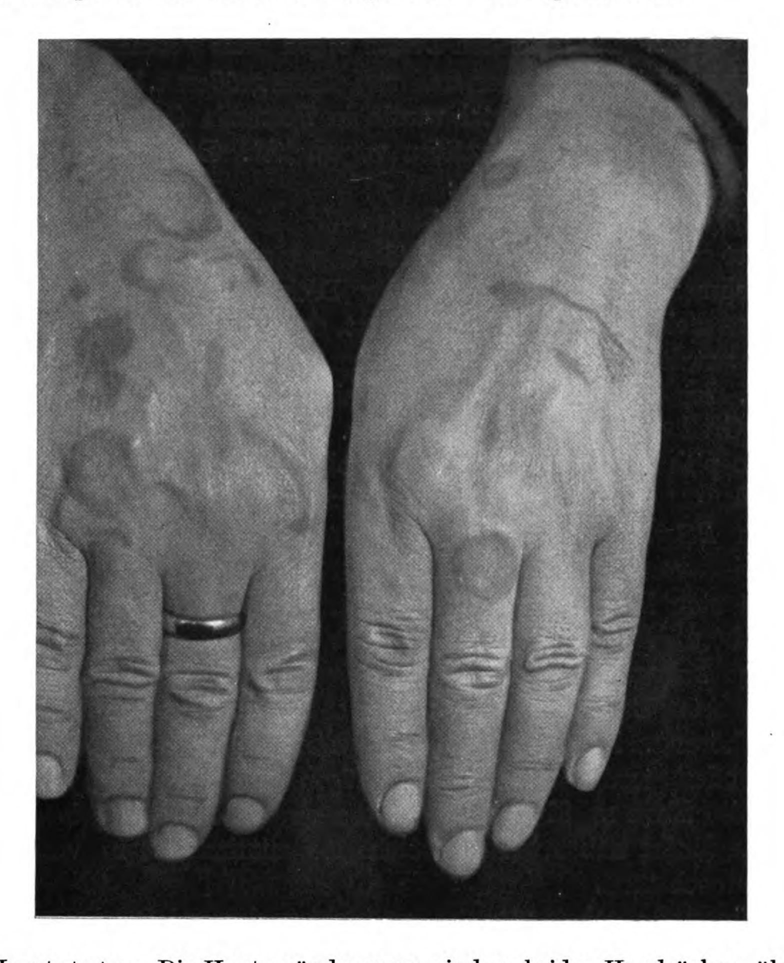
Seit der Veröffentlichung der Arbeit Colcott Fox's, der das Granuloma annulare im Jahre 1895 zuerst beschrieb, erschienen mehrere Mitteilungen über diese Affektion. Die Krankheit wurde von den verschiedenen Autoren mit verschiedenen Namen belegt, die teilweise bloß auf den klinisch-morphologischen Charakter der Hautveränderungen Bezug hatten (Colcott Fox, Ringed eruption of the fingers; Galloway, Lichen annularis; Dubreuilh, Eruption circinée chronique de la main usw.), teilweise aber durch die Auffassung der Autoren von der Natur der pathologisch-anatomischen Veränderung der Haut bedingt waren (Rasch und Gregerson, Neuer Typus benigner sarkoider Geschwülste der Haut; Brocq, Néoplasie nodulaire et circinée des extrémités; Audry, Erythémato-sclérose circinée du dos de la main usw.). Im folgenden teile ich einen Fall mit, den wir Gelegenheit hatten im vorigen Jahre an unserer Abteilung zu beobachten.

R. J., 60 Jahre alte Kaufmannsfrau. Eltern im hohem Alter gestorben, zwei Geschwister leben und sind gesund. Ihr Mann starb an Herzleiden. Vier Kinder sind im Alter von 2, 9, 10 und 22 Jahren gestorben. Pat. leidet seit 10 Jahren an Diabetes, hat früher außerdem keine erwähnenswerten Erkrankungen durchgemacht. Sie suchte wegen ihrer Zuckerkrankheit jedes Jahr Karlsbad auf, der Urin blieb aber nur für kurze Zeit zuckerfrei.

Ihr Hautleiden begann von 4 Jahren am rechten Handrücken. Pat. gibt an, daß die ersten Erscheinungen sich nach einem Mückenstiche zeigten. Die damals entstandenen rote Flecke blieben einige Monate bestehen, ohne subjektive Beschwerden zu verursachen, und verschwanden nachher spurlos. Über den weiteren Verlauf der Krankheit sind die Angaben der Pat. lückenhaft und unsicher. So viel läßt sich aus ihren Angaben feststellen, daß nach Abheilung der Flecke sich sukzessive an anderen Stellen neue zeigten, zuerst am rechten, dann am linken Handrücken. Dieselben waren zu Beginn linsengroß, wuchsen allmählich bis zur Größe eines 20-Hellerstückes, während sie gleichzeitig in der Mitte abheilten, und nur an ihrem Rande verblieb ein schmaler Saum. Auf diese Weise entstanden ringförmige Herde

und nach Verschwinden eines Teiles des Saumes bogenförmige. Nach mehrmonatigem Bestehen verschwand einer oder der andere der Flecke, ohne Narben zu hinterlassen. Der jüngst entstandene Herd besteht beiläufig seit dem August 1920. Von Jucken oder Schmerzen waren die Erscheinungen nie begleitet.

Status praesens 1. XI. 1920: Mittelhohe, gut genährte Pat. Innere Organe ohne Befund. In der Lunge ist auch röntgenologisch keine Veränderung nachzuweisen. Schleimhäute sind frei. Wassermannsche Reaktion negativ. Blutbild normal. Pirquet, Ponndorf negativ. Urinbefund: Eiweiß in Spuren, Zucker 4,9%, Aceton in Spuren. Im Sediment einige Eiter- und Epithelzellen.



Hautstatus: Die Hautveränderungen sind an beiden Handrücken, über beiden Metakarpalgelenken und am 3. Glied des mittleren Fingers der linken Hand (s. Abbildung) lokalisiert. Sie bilden teils linsen- bis 1-Kronenstück große, geschlossene ringförmige, teils bogenförmige oder girlandenartige Herde. Am linken Handrücken ist auch ein Herd in Form einer querwellig verlaufenden Linie zu sehen. Die jüngeren Herde zeigen im zentralen Teile eine leichte Einsenkung, bei den älteren und größeren Herden ist im Zentrum eine auf das Normale zurückgesunkene, etwas pigmentierte, sonst normale Haut zu sehen. Die Randpartie der Veränderung wird durch einen 2—$2^1/_2$ mm breiten wallartigen Saum gebildet, der sich gegen die Peripherie steil über die normale Haut erhebt, zentral allmählich abfällt. Die kleinen



Herde zeigen eine bräunlichrote Farbe, der erhabene Saum der größeren Herde ist blasser, hauptsächlich auswärts, wo er bei geballter Faust anämisch, elfenbeinartig aussieht. Dieses elfenbeinartige Aussehen läßt sich durch einen leichten Druck, der durch geringe Spannung der Haut ausgeübt wird, deutlich hervorrufen. An der Stelle des Überganges von der Anämie des Randwalles zur zentralwärts gelegenen Hyperämie sind kleine Teleangiektasien wahrzunehmen. Hier ist die bräunlichrote Färbung deutlich; diese geht in einem ganz schmalen Streifen von beiläufig $^1/_2$—1 mm auch auf die, in normalem Niveau liegende Haut über. Im Epithel ist keine Veränderung vorhanden. Die Hautfelderung ist deutlich sichtbar. Dem Randwalle entsprechend läßt sich in der ganzen Dicke des Coriums eine derbe Infiltration tasten. Die regionären Drüsen zeigen keine Veränderung.

Von einem frischen kleinen und von einem größeren, länger bestehenden Herd excidiertes Material wurde in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und in Serienschnitten verarbeitet. Die histologische Untersuchung ergab folgendes:

Im Epithel sind keine krankhaften Veränderungen vorhanden. Im Corium ist schon bei kleiner Vergrößerung ein Reichtum an Zellkernen wahrzunehmen, der sich auf die ganze Dicke desselben erstreckt. Die Kerne sind nicht gleichmäßig angeordnet, sondern reihen sich in gestreckten oder netzförmig verbundenen Zügen und in kleinen Häufchen aneinander. Im Stratum reticulare erreicht die Zellenvermehrung einen höheren Grad als im Stratum papillare. Einzelne Züge ziehen fast bis zur Corioepithelgrenze hinauf. Das kollagene Gewebe ist nicht vermehrt. In der Umgebung der Zellhaufen und Züge ist es in mit Eosin gefärbten Präparaten etwas heller gefärbt, leuchtend, die einzelnen Bündel sind voluminöser, etwas homogenisiert. In den nach van Gieson gefärbten Präparaten zeigen sich hier ganz schmale Streifen von gelbgefärbtem Bindegewebe. Die Gelbfärbung erstreckt sich kaum auf einige kollagene Fasern. Bei stärkerer Vergrößerung zeigen sich die vermehrten Zellen als zum Typus der Fibroblasten oder Epitheloidzellen gehörend. Ihr Körper ist gut wahrzunehmen, die Kerne oval, spindel- oder sternförmig. In den Zügen und Häufchen finden wir stellenweise Kern an Kern, von denen sich manche schwächer färben, kleine Ausläufer haben, durch welche sie miteinander in Verbindung zu stehen scheinen.

Entzündungserscheinungen waren nicht nachzuweisen. Plasmazellen fanden wir nicht, Riesenzellen auch nicht. Die elastischen Fasern waren erhalten, nur im Gebiete der Zellhaufen etwas verdrängt. Mit Färbung nach Ziehl-Neelsen konnten wir keine Bacillen nachweisen.

Die Patientin wurde zuerst mit Arsen behandelt, welches sie aber nicht vertrug; wir unterzogen sie hierauf einer Röntgenbehandlung. Wir bestrahlten zuerst bloß die linke Hand und nach vollständiger Heilung derselben die rechte. Auf drei, unter der Erythemdosis bleibende, in Intervallen von 4 Wochen vorgenommene Bestrahlungen waren sämtliche Herde verschwunden, die Hand, mit Ausnahme einer geringen

Pigmentation, von vollkommen normalem Aussehen. Narben oder Atrophie, auch die geringste Andeutung derselben, waren nicht nachzuweisen.

Bei der ersten Untersuchung der Patientin — wir hatten bisher noch keinen Fall von Granuloma annulare an unserer Abteilung zu sehen Gelegenheit gehabt — stellten wir die Diagnose, den klinisch feststellbaren pathoanatomischen Veränderungen und dem klinischen Verlauf gemäß, auf ein Granulom. Bei der Differentialdiagnose kam neben dem Granuloma annulare Lues in Frage, und so leiteten wir trotz der negativen Wassermannschen Reaktion bis zur Untersuchung des excidierten Materials eine antiluetische Kur ein. Diese Therapie blieb erfolglos. Die Diagnose Lues ließen wir demnach fallen.

Die klinische Diagnose Granuloma annulare wurde durch den histologischen Befund insoferne nicht unterstützt, als wir bloß eine Hyperplasie, eine Gewebsneubildung der Bindegewebszellen fanden. Regressive Erscheinungen waren höchstens leicht angedeutet. [Geringe Degenerationssymptome der Zellkerne (die durch die schmalen Ausläufer der Zellkerne und ihre stelleneise schwächere Färbung angedeutet wurden. Beginnende Karyolyse?) und des Bindegewebes das sich stellenweise ebenfalls etwas schlechter färbt und wie homogenisiert erscheint. (Beginnende hyaline Degeneration?)] Entzündliche Veränderungen waren überhaupt nicht zugegen.

Wir wandten uns brieflich an Herrn Professor Arndt, der in einer zusammenfassenden Arbeit (dieses Archiv **108**. 1911) über das Granuloma annulare ausführlich berichtet hat und bezüglich der Widersprüche der histologischen Befunde der verschiedenen Untersucher meint, daß sie sich zum Teile daraus erklären lassen, daß verschiedene Entwicklungsstadien untersucht und nicht immer Serienschnitte angefertigt worden sind. In seiner Antwort schreibt Arndt, dem wir die Photographie nebst der Krankengeschichte und ein histologisches Präparat des Falles eingesendet hatten: „Was Ihren Fall anbelangt, so würde ich denselben als Granuloma annulare auffassen. Das klinische Bild erscheint mir so charakteristisch, daß gewisse Abweichungen des histologischen Bildes von den klassischen Fällen (Fehlen der eigenartigen Bindegewebsnekrose) nicht genügen, um die Diagnose Granuloma annulare abzulehnen . . .“

Vom klinisch-diagnostischen Standpunkt steht das Granuloma annulare entschieden der Gruppe der Granulome am nächsten. So wie bei den übrigen in diese Gruppe gehörigen Krankheiten wird auch das Granuloma annulare durch den chronischen Verlauf eines Zelleninfiltrates im Bindegewebe der Haut, durch das periphere Fortschreiten der einzelnen Herde, durch die Fähigkeit derselben zur spontanen Rückbildung charakterisiert. Mangel an makroskopisch nachweisbaren regressiven Erscheinungen finden wir manchmal auch bei anderen Granulomen.



Das vollständige Fehlen von entzündlichen Veränderungen bildet dagegen einen wesentlichen Unterschied zwischen unserem Fall und den Granulomen. Auch die Hyperämie war in unserem Fall keine entzündliche, sondern durch Teleangiektasien und Blutstauung bedingt. Die Hyperplasie der Bindegewebszellen, der Mangel an entzündlichen Erscheinungen veranlassen uns, den Prozeß — uns der Meinung Rasch und Gregersons (s. dieses Archiv **64**) anschließend — eher den Geschwülsten der Bindegewebsgruppe nahezustellen. Seiner Struktur und seinem Verlaufe nach scheint es dem Kaposischen idiopathischen Sarkom am nächsten zu stehen. Aber auch von diesem unterscheidet es sich durch die größere Neigung zu spontaner Rückbildung, den Mangel von größeren und diffusen Zellhyperplasien, den geringeren Umfang der letztere zusammensetzenden Zellen, den Mangel an Hämorrhagien und Pigmentation, seine geringere Ausbreitung und Benignität.

Zum Schlusse wollen wir noch erwähnen, daß ebenso wie in den Tabellen von Della Favera nnd Klausner (dieses Archiv **120**. 1914) auch in unserem Falle Diabetes vorhanden war.

Anmerkung bei der Korrektur. Wir haben die Patientin am 12. II. 1922 wiedergesehen. Die Hauterscheinungen waren (die jüngsten mit Hinterlassung leichter Pigmentation) vergangen. Zuckergehalt des Urines vor 6 Wochen 5%, am 11. II. 4,8%.



Ein Fall von Kalkablagerung in der Haut.

Von
Dr. **W. A. Pospelow** (Moskau).

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Dezember 1921.)

Der im folgenden beschriebene Fall (Demonstration des Patienten in der Moskauer therapeutischen Gesellschaft vom 21. V. 1919) hat nicht allein dermatologisches, sondern auch großes therapeutisches und physiologisch-chemisches Interesse. Fälle dieser Art sind in der Praxis recht selten; in der russischen medizinischen Literatur ist der vorliegende Fall der dritte dieser Art; ehe ich zur Beschreibung des Falles übergehe, scheint es mir nicht überflüssig, einiges aus der Literatur über die Deutung derartiger Fälle vorauszuschicken.

Fälle von Imprägnation degenerierender und abgestorbener Gewebe sind uns allen wohlbekannt; so wissen wir, daß Kalkablagerungen unter der Haut in Gestalt versteinerter Geschwülste an der Innenseite der Tibiae bei Greisen vorkommen; *Poirier* beschrieb als erster verkalkte Fettläppchenablagerungen; verschiedene Geschwulstformen, besonders Fibrome, Epitheliome, dermoidale Cysten können verkalken; Kalk kann sich auch in den Gefäßwänden, namentlich an den varikös veränderten Venen ablagern — alles dies sind längst bekannte und mehr oder weniger durchforschte Vorkommnisse, so daß ich mich mit ihnen nicht länger aufzuhalten brauche.

Ganz isoliert dagegen stehen die Krankheitserscheinungen, zu denen auch mein Fall zu rechnen ist.

Darier und nach ihm *Brocq* u. a. erklären die Kalkablagerungen, die mich sogleich beschäftigen werden, als selten vorkommende, zuweilen nach einem Trauma entstehende, subcutane Granulome, die Kalk enthalten; sie verlaufen wie kalte Abscesse und heilen nach einem chronischen Verlaufe entweder mit Vernarbung oder sie endigen letal.

Ohne mich mit der Darlegung der mir bekannten Beobachtungen (*Gluge*, *Vogel*, *Wilkens*, *Chimm*, *Wildolz*, *Löwenbach*, *Timaschoff-Romanoff* und *Lichareff*) aufzuhalten, will ich nur auf Prof. *Jadassohns* (Bern) Fall hinweisen, der dadurch interessant ist, daß bei ihm der Sektionsbefund vorliegt.

Jadassohn beobachtete einen 14 jährigen Knaben, der einen heftigen Schlag auf Brust und Rücken erhalten hatte; derselbe war von heftigen Schmerzen begleitet, die 8—12 Tage anhielten; es blieb erhöhter Durst und unbedeutende

Abmagerung zurück. Im nächsten Monat stellten sich Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und schon stärkere Abmagerung ein. Noch einen Monat später wurde die Haut zuerst an den Knien, dann auch an den Ellbogen und in der Gegend beider Schulterblätter trocken und runzelig. Es erschienen auf der Haut weißlich-gelbe, netzartige Streifen und Plaques. Die Temperatur stieg bis auf 39°. Es bildeten sich Bläschen, Pusteln und Abscesse. Bei der bakteriologischen Untersuchung wurden Staphylokokken gefunden. Das Röntgenbild zeigte eine bedeutende Rarifikation der Beckenknochen; am Schenkel, in der Höhe des Knies zog sich ein dunkler Streifen — eine Zone von Kalkablagerung — in der Haut hin. An den Schultern, Ellbogen, Oberschenkeln und Knien saßen symmetrische Knoten. Außerdem fanden sich stellenweise mehr oder weniger große Plaques und Streifen von weißlich-gelber Farbe mit netzartiger Oberfläche. Im dritten Monat endete dieser Fall letal.

Die Sektion ergab: Osteomyelitis purulenta des rechten Hüftknochens und mehrerer Rippen. Endocarditis verrucosa der Aortenlappen, multiple Abscesse in den Lungen, dem Myocardium und der linken Niere; fettige Entartung des Myocardiums, chronische Schwellung der Milz, Ostitis rareficans, verbreitete Halisteresis der langen röhrenförmigen Knochen und der Beckenknochen. In den Muskeln, Nieren, Lungen und in der Haut Kalkablagerungen, wobei Ca teilweise in HCl unter Blasenbildung oder ohne eine solche sich löst. In den Abscessen: Leukocyten und Staphylokokken. Nekrose des Knochenmarks, Resorption der Knochen. Ablagerung von Ca in der Elastica der Milzarterien. Mikroskopisch fand sich kohlen- und phosphorsaures Ca inmitten normalen Bindegewebes in der ersteren Zottenschicht abgelagert und reichte bis zur Mitte der Cutis; stellenweise drang Ca auch bis zur Epidermis, die in diesem Fall etwas abgespalten war. Die Zottenschicht etwas ödematös. Weder Kapseln noch Riesenzellen vorhanden. Im subcutanen Bindegewebe stellenweise Abscesse. Die Blut- und Lymphgefäße in der Nähe der Salzablagerungen etwas erweitert und ein wenig verdickt, hyalinisiert, die Drüsen normal. An Silberpräparaten konnten alle Übergänge von den normalen elastischen Fasern zu den mit Ca durchtränkten verfolgt werden.

Der Autor erklärt die Pathogenese dieses Falles folgendermaßen: Es ist bekannt, daß bei jugendlichen Individuen, die in der Wachstumsperiode schwere Krankheiten durchgemacht haben, an bestimmten Stellen, besonders oberhalb der Knie, in der Haut sich Streifen (Striae) bilden, deren Entstehung sich durch das schnelle Wachstum der Knochen erklärt, welches der Ernährung und Widerstandsfähigkeit der im Wachstum zurückbleibenden Haut unverhältnismäßig vorangeht; infolgedessen in Letzterer Ausdehnung und partielles Zerreißen der elastischen Fasern und deren Degeneration, wobei die auf solche Weise veränderten elastischen Fasern leicht Ca-Salze aufnehmen, die im Überfluß im Blut zirkulieren.

Ich gehe nun zur Beschreibung meines eigenen Falles über:

Am 18. VII. 1918 wurde mir aus einem chirurgischen Krankenhaus zur Stellung der Diagnose und zu Vorschlägen für die Behandlung die Kranke K., 17 Jahre alt, zugeschickt.

Die Anamnese ergab: Der Vater, 70 Jahre alt, ist am Leben und fühlt sich gesund. Die Mutter starb im 54. Lebensjahr an croupöser Lungenentzündung. Pat. hat zwei ältere Brüder (der eine leidet an Herzerweiterung) und fünf Schwestern, von denen die eine, 25 Jahre alt, an Nierenentzündung leidet. Von irgendwelchen Krankheiten unter ihren Verwandten hat Pat. nichts gehört. Im dritten Lebensjahr machte sie Masern durch, später Keuchhusten.



Über ihre gegenwärtige Krankheit teilt Pat. folgendes mit: In ihrem elften Lebensjahr fiel sie auf der Straße auf das rechte Knie; dies hatte starke Schmerzen, Schwellung und Rötung der Haut zur Folge, Erscheinungen, die 2 Wochen währten und dann verschwanden. Nach einem Jahre bildete sich am Zeigefinger der rechten Hand ein Geschwür und eine Geschwulst; diese Erscheinungen wurden einem Nadelstich zugeschrieben. Nach einem Monat zeigte sich am rechten Knie ein Knoten, welcher sich in einen schmerzhaften Absceß verwandelte; dieser heilte nach und nach aus. Nach einer weiteren Woche erkrankten alle Finger, indem sich an ihnen Geschwüre bildeten.

Das Allgemeinbefinden blieb die ganze Zeit über gut. Der weitere Verlauf der Krankheit war folgender: Von Zeit zu Zeit traten hier und da Knoten auf, welche sich wenig hart anfühlten und wenig schmerzhaft waren; bei einigen wird die Mitte weiß und die Epidermis dort stark verdünnt; der an einen Absceß erinnernde Knoten weist Fluktuation auf; schließlich platzt er unter Ausstoßung einer dicken weißlichen Flüssigkeit; darauf bedeckt sich die Öffnung mit einer Kruste und heilt zu. Manche Knoten bleiben nach ihrer Entleerung bis zum nächsten Ausbruch an ihrer ursprünglichen Stelle bestehen. Die erkrankte Haut juckt nicht. 5 Tage vor ihrem Besuch bei mir bemerkte die Kranke an beiden Unterschenkeln bis zu den Knien Rötung und Ödem, begleitet von mäßigen Schmerzen.

Status praesens.

Pat. ist regelmäßig gebaut, mittelkräftig ernährt; sie erscheint jünger, als ihrem Alter entspricht. Sie weist allgemeine Mattigkeit und einen gewissen Grad von Erschöpfung auf.

Die inneren Organe ergeben folgenden Befund: Katarrh beider Lungenspitzen, wobei rechts nur verstärkte Exspiration neben Atemschwäche, links außer stärkerer Expiration Rasseln und Dämpfung bestehen.

Herz normal, sowohl bezüglich der Grenzen, als bezüglich des Rhythmus und der Töne. Die übrigen Organe zeigen keinerlei Abweichungen von der Norm.

Es lassen sich nur einige kleine Lymphdrüsen längs des M. sterno-cleido-mastoideus durchfühlen; die submaxillaren Drüsen sind leicht vergrößert. Die der Röntgenuntersuchung zugänglichen Drüsen erweisen sich als normal.

Nervensystem: Von seiten des cerebrospinalen Nervensystems sind keine Abweichungen von der Norm vorhanden, abgesehen von bedeutender, doch gleichmäßiger Steigerung der Sehnenreflexe an den Beinen, die sich durch eine Irritation durch die Salze erklären läßt.

Die mechanische Reizbarkeit der Gefäße ist eher herabgesetzt; Fehlen von *Dermographismus,* sowohl der weißen als der roten Form.

Die *Haarmuskeln* funktionieren regelmäßig. Der schmerzhafte Gefäßreflex erreicht die normale Höhe und Extension.

Anästhesie in den erkrankten Stellen der Haut wird nicht beobachtet.

An der Gl. thyreoidea werden keine sichtbaren Veränderungen beobachtet.

Die Menstruationen, die im 14. Lebensjahre begannen und im 15. regelmäßig wurden, dauern sehr lange.

Das Gewicht beträgt ca. 48 kg (30. XI. 1918). Die Temperatur ist in der Regel normal.

Die Hautdecken sind anämisch; Erscheinungen von Cutis marmorata; Hände cyanotisch.

Die uns interessierenden Veränderungen sind folgende: An der *rechten Hand* liegen die Knoten hauptsächlich an der Innenfläche des ersten und zweiten Fingers, dort, wo die Sehnen der Beuger im Gebiet der Gelenkkapseln hinziehen. Am vierten Finger befinden sich an der Außenseite des basalen Gliedes unbedeutende Ablagerungen.



An der *linken Hand* sind an der Innenseite des ersten und dritten Gliedes des zweiten, dritten und vierten Fingers Ablagerungen wahrzunehmen.

Das *rechte* und das *linke Knie:* Die Knoten befinden sich im Gebiet der Schleimhautkapseln vor der Kniescheibe. Aus einem solchen Knoten am linken Knie ließ sich eine dicke weiße Masse herausdrücken, die, von mir auf dem Objektträger gesammelt, rasch erstarrte; man unterscheidet in derselben einzelne sandkornähnliche Stückchen von weißer Farbe. Um die Knoten herum ist die Haut cyanotisch; stellenweise sind sie von rosafarbenen Flecken umgeben.

Ähnliche Knoten sind auch am *linken Ellbogen* vorhanden.

Pirquetsche Reaktion, mit verschiedenen Tuberkulinlösungen ausgeführt, gab ein *positives* Resultat (die Untersuchung wurde nach der Originalmethode ausgeführt).

Die *Wassermannsche Reaktion* ergab ein unbedingt *negatives* Resultat. Die Untersuchung wurde nach der Originalmethode von *Wassermann-Neisser-Bruck* ausgeführt.

Blutuntersuchung:	Hämoglobin	74%
	Erythrocyten	4 220 000
Index der Färbung eines jeden Erythrocyten . .		0,87
Index der Färbung eines jeden Leukocyten . .		13,700

Prozentgehalt der verschiedenen Arten:

Neutrophile Leukocyten . . .	76%	Übergangsformen	5,5%
Lymphocyten	18%	Eosinophile	0,5%

Verhältnis der Zahl der Leukocyten zu der Zahl der Erythrocyten 1 : 308.

Morphologie der Formenelemente des Blutes: Erythrocyten von gewöhnlicher Form und Größe.

Am 12. VI. 1919 wurde im Laboratorium der Therapeutischen Klinik der Fakultät der Moskauer Universität auf mein Anliegen hin von Dr. *J. Hefter* eine Blutuntersuchung auf den Ca-Gehalt ausgeführt, wobei es sich erwies, daß 100 ccm Blut = 10,12 mg Ca enthielten, was im allgemeinen der Norm entspricht.

Die durch Titrieren festgestellte Alkalescenz des Blutes entsprach gleichfalls der Norm: 330 mg NaOH auf 100 ccm Blut.

Im weiteren wurde das Blut im Laufe der therapeutischen Versuche (siehe weiter unten) wiederholt auf Ca untersucht; dabei wurde gefunden:

im Juli 10,20 mg auf 100 ccm,
im September 10,45 mg auf 100 ccm,
Ende September 10,42 mg auf 100 ccm.

Einfache Harnuntersuchung.

Farbe	strohgelb
Reaktion	deutlich alkalisch
Spez. Gewicht	1,012
Durchsichtigkeit	getrübt; oszilliert beim Durchschütteln
Eiweiß (Serumeiweiß)	kaum merkliche Spuren (weniger als 0,3 : 1000)
Albumose	nicht vorhanden
Zucker	nicht vorhanden
Aceton	nicht vorhanden
Acetessigsäure	nicht vorhanden
Gallenpigmente	nicht vorhanden
Utrobilin	Spuren
Indican	schwache Reaktion
Hämoglobin	nicht vorhanden
Diazoreaktion	fehlt.

Beim Absetzen bildete sich in geringer Menge ein weißlicher Rückstand.



Mikroskopische Untersuchung.

In dem beim Zentrifugieren erhaltenen Rückstand fanden sich:

1. zahlreiche platte und wenige polymorphe Zellen,
2. einzelne Leukocyten,
3. viele Tripelphosphatkrystalle,
4. ein wenig Schleim,
5. zahlreiche Bacillen und kokkenförmige Bakterien. Zylinder und Zellen des Nierenepithels wurden nicht vorgefunden.

Chemische Harnuntersuchung (15. IV. 1919).

Die Untersuchung des während 24 Stunden gesammelten Harns — 1513 ccm — ergab folgendes:

Der Harn enthält	In 100 ccm	Im Gesamtvolum.
Gesamtstickstoff	0,495 g	7,6 g
Calciumoxyd	0,0107 g	0,1621 g
Magnesiumoxyd	0,0128 g	0,1947 g
Gesamtmenge des Phosphoranhydrids .	0,1710 g	2,5906 g
Im einzelnen bestimmt	in 100 ccm	in der Gesamtmenge
Phosphoranhydrid in Verbindung mit Calciumoxyd und Magnesiumoxyd . .	0,0245 g	0,5712 g
Mit Kaliumoxyd und Natriumoxyd . .	0,1590 g	2,0060 g

Mikroskopische Untersuchung.

Dr. *S. Lesnoy* (dem ich hiermit meinen herzlichsten Dank ausdrücke) excidierte 2 Knoten aus dem Gebiete des Knies der Kranken. Die Wunden an den excidierten Stellen heilten rasch primär zu.

Untersuchung des ersten Knotens.

Es wurden Herde mit fettigem Detritus und Ablagerungen von *Kalksalzen* vorgefunden, die im Bindegewebe der Haut lagen und von einer Kapsel aus fibrösem Gewebe umgeben waren. Stellenweise finden sich in der Umgebung des Granulationsgewebes Riesenzellen. Bei der histochemischen Untersuchung des Inhalts der Herde wurden zentrale Herde von *kohlensaurem* und phosphorsaurem Calcium und Calciumoxalat gefunden.

Bei Sudanfärbung zeigten sich Fetttröpfchen.

Untersuchung des zweiten Knotens.

Es zeigte sich, daß er aus einer dichten fibrinösen Bindegewebskapsel bestand, die eine Masse versteinerten nekrotischen Detritus in sich schloß. Die inneren Teile der Kapsel waren reicher an Zellelementen, unter denen man stellenweise auf ziemlich zahlreiche Riesenzellen stieß. *Elemente von Neubildungen wurden nicht gefunden.* Das elastische Gewebe



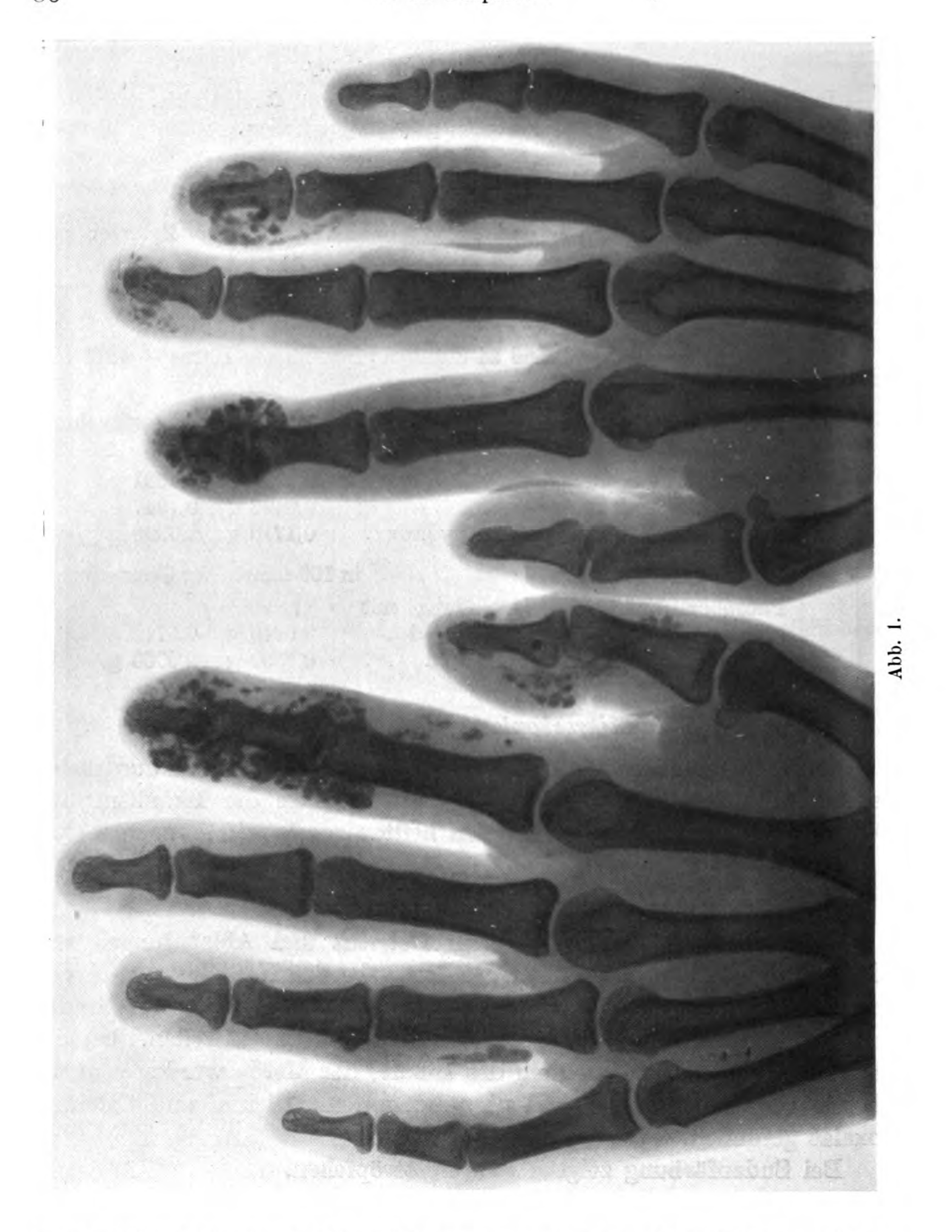


Abb. 1.

war mechanisch durch die Ablagerungen auseinandergedrängt, schien aber keine besonderen Veränderungen zu bieten.

Die Epidermis, die Talg- und Schweißdrüsen, Lymph- und Blutgefäße erwiesen sich in beiden excidierten Stückchen als normal.

Die chemische Untersuchung der ausgeschiedenen Masse ergab *Calciumcarbonat* und *-phosphat.*

Röntgenbild.

Auf den vorzüglichen im Röntgenkabinett des Dr. *J. Dillon* ausgeführten Röntgenbildern bemerkt man eine Ablagerung von Salzen in der Haut in der Höhe des 1. Gliedes des 4. Fingers der linken Hand, in der des Zeigefingers reichhaltig an beiden Seiten bis zum basalen Glied und in der Haut des 1. Fingers. An der rechten Hand befinden sich Ablagerungen in der Haut des Zeige-, Mittel- und Ringfingers und sind hauptsächlich am Nagelglied konzentriert. Auf der Abbildung

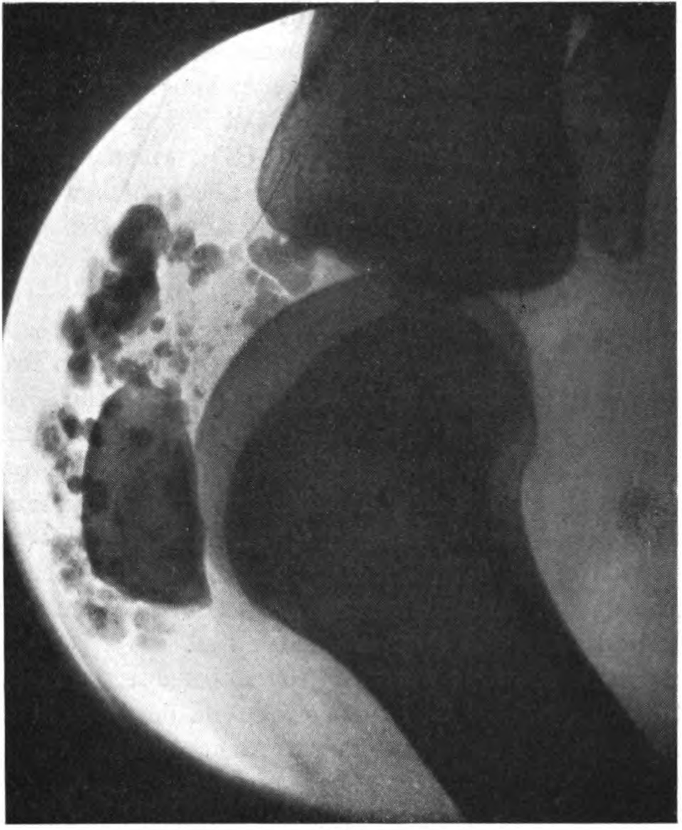


Abb. 2.

des linken Knies von der Seite sieht man ziemlich bedeutende Ablagerungen in der Haut vor der Kniescheibe. Auf einer ähnlichen Abbildung des rechten Knies gewahrt man ebenfalls solche Ablagerungen vor und an der Seite der Kniescheibe, aber sie ziehen auch hier nach unten im Gebiet des Kniegelenks hin. Außerdem erwies es sich bei der röntgenologischen Durchleuchtung, daß alle Gelenke und die entsprechenden Knochen keinerlei Abweichungen von der Norm zeigten. Desgleichen wurde bei der Durchleuchtung *nirgends Rarifikation* der Knochen gefunden, welche auf ihre Resorption gedeutet hätte.

Nach dem ersten Besuch beobachtete ich die Kranke durchweg bis zum November 1919.

Während dieses Zeitraums konnte ich folgendes konstatieren: Zeitweise entstanden neue Knoten; an den Narben der Gegend der excidierten Stellen erschienen keine Ablagerungen.

Eines Tages (am 3. XII. 1918) stellte sie sich bei mir mit urticariellen Erscheinungen vor.

In der Woche vor Ostern 1919 empfand sie Schmerzen in den Knien und Fingern, die sich röteten und anschwollen, 4 Tage vorher hatte sie Kopfschmerzen und Frösteln gehabt. Seitens des Darmes keine Störungen. Nach 3 Tagen hörten die Erscheinungen auf.

Als sie am 1. V. bei mir sich vorstellte, konstatierte ich am Zeigefinger der linken und am Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand harte weiße Knoten, durch deren Haut Ca durchschimmerte.

Die ganze Zeit über fühlte sich die Kranke wohl, an Gewicht nahm sie nicht ab, sondern sogar zu. Der Appetit und Schlaf, die Sinnesorgane waren beständig normal.

Experimentelle Therapie.

Versuchsweise wandte ich folgende Mittel an: Auf Prof. Dr. *W. Scherwinskis* Rat hin erhielt Patientin 4 Wochen lang 2 mal täglich 12 Tropfen *Salzsäure*, welche aber auf den Verlauf der Krankheit ohne Einfluß blieben. Danach gebrauchte sie 3—4 mal täglich 5—6 Tropfen *Adrenalin*; auch dies übte auf den Krankheitsprozeß keine Wirkung aus. Weiterhin bekam sie über einen Monat lang *Asiatische Pillen* (ac. ars. 0,5), wobei die Dosis bis zu 5 täglich stieg; doch auch hiernach stellte sich keine Besserung ein. Außerdem setzte Patientin im Sommer lange Zeit die Hände und Knie den Sonnenstrahlen aus.

Die weitere Behandlung wurde im November unterbrochen. Wiederholte Untersuchungen auf Ca im Blut während der oben beschriebenen Behandlung zeigten, daß dessen Menge nicht geringer wurde.

Diagnosis.

Schon bei der ersten Besichtigung erinnerte mich der Fall, als sich aus dem Geschwür eine gipsähnliche Substanz herausdrücken ließ, an einen mir aus der Literatur bekannten Fall aus Prof. *A. Pospelows* Klinik, welcher von Dr. *O. Lichareff* beobachtet wurde. Die chemische Untersuchung bestätigte die Diagnose.

Die Pathogenese dieser Erkrankung ist noch nicht aufgehellt. *Timaschoff* und *Romanoff* führen die Knotenbildung auf ein lokales organisches, anormales Wachstum der Arterienwände zurück und setzen die Knoten in Analogie zu den Angiomen, die sich auf dem Boden kongenitaler Abweichungen in der Entwicklung des Gefäßsystems

entwickeln. Ist jedoch eine solche Erklärung auf ihre eigene Beobachtung anwendbar, so hat sie bei einer Reihe anderer Fälle, wo die Gefäße keine oder nur sehr geringe Störungen aufweisen, keine Gültigkeit.

Als eine ähnliche Erklärung eines Einzelfalls erscheint meines Erachtens nach auch die oben dargelegte Hypothese *Jadassohns:* Es kann sich die Dehnung und das Absterben der elastischen Fasern an „auserwählten Stellen" infolge eines unverhältnismäßigen Wachstums der Knochen der Haut gegenüber nach erschöpfenden Krankheiten einerseits nicht auf *Timaschoffs* und *Romanoffs* Fall beziehen, wo zahlreiche Knoten nicht nur an den auserwählten Stellen, sondern überall, auch in der Haut des Rumpfes, saßen, andererseits auch nicht auf meinen Fall, dem keine „erschöpfende Krankheit" vorausgegangen war.

Dr. *O. Lichareff, Wildbolz* und *Lewandowsky* halten solche Fälle für Erscheinungen gestörten Stoffwechsels wie bei der Gicht; nur finden sich hier anstatt der Urate Calciumsalze.

Dieser Ansicht stimme ich vollkommen bei; ich stelle mir die Sachlage so vor, daß die im Blut zirkulierenden Calciumsalze sich an die Teile der Haut absetzen, welche äußerst reich an elastischen Fasern sind, die diese Salze mit Vorliebe absorbieren: wir kennen ja die große Affinität zwischen den elastischen Fasern und den Calciumsalzen.

Andererseits müssen diese elastischen Fasern durchaus vorher degeneriert sein, wie *Jadassohn* annimmt, indem er zugibt, daß diese Veränderungen molekuläre sein können und deshalb unsichtbar sind. Vielleicht auch können sich die Calciumsalze in einem bis dahin normalen elastischen Gewebe ablagern infolge der starken Affinität oder irgendwelcher anderer uns unbekannten Ursachen.

Alle Forscher, die solche Fälle beobachtet haben, halten sie für „primäre Ablagerungen von Calciumsalzen" in der Haut, d. h. für Kalkablagerungen nicht im abgestorbenen, sondern im lebenskräftigen Gewebe.

Die Ablagerung eines Calciumsalzes findet aber statt: Entweder 1. weil infolge übermäßigen Vorhandenseins das Blut damit gesättigt ist, oder 2. weil die Löslichkeit des Ca im Plasma sich verändert hat, selbst wenn die Menge des Ca im Blut die Norm nicht übersteigt. Hier ist es am Platz, *Hofmeisters* Versuche zu gedenken. Er fand, daß, sobald eine Flüssigkeit auf irgendeine Weise ihre freie Kohlensäure verliert (z. B. wenn letztere an ein alkalisches Medium gebunden wird), eine Ablagerung von phosphorsaurem Calcium unter der Bedingung stattfinden kann, daß die Geschwindigkeit des Flüssigkeitsstroms oder ein hoher Eiweißgehalt diese Ablagerung nicht verhindere. Man darf annehmen, daß auch hierbei die kolloidalen Eiweißstoffe eine Rolle spielen.

Was die erste Möglichkeit anbelangt, so trifft sie z. B. bei Knochenresorption zu, zu deren Illustration *Jadassohns* Fall, wo eine Ostitis



rarificans bestand, dienen kann, desgleichen der Fall *Abrikossoffs* und ihm ähnliche.

Meine Beobachtung und *O. Lichareffs* Fall dagegen weisen auf die zweite Möglichkeit hin, d. h. der Kalk fällt aus dem Plasma aus.

Ob in diesem Prozeß die innere Sekretion eine Rolle spielt — wir wissen ja in welch einem engen Konnex sie mit dem Salzwechsel steht —, ist zur Zeit noch schwer zu entscheiden.

Im weiteren beabsichtigte ich die CO_2-Menge im Blutplasma unserer Kranken zu bestimmen und auch die Salzmenge, da hierin vielleicht die Lösung der Frage nach der Ca-Ablagerung liegt, doch habe ich dies infolge der für die Wissenschaft in Rußland so ungünstigen Verhältnisse noch nicht ausführen können.

Im November 1919 wurde ich aus wissenschaftlichen Arbeiten gerissen, da ich als Konsultant an die Front beordert wurde, und verlor meine Kranke aus den Augen, entschließe mich aber im Hinblick auf die Seltenheit und das bedeutende wissenschaftliche Interesse des vorliegenden Falles, der eine weite Aussicht für biochemische Untersuchungen, zu denen die Dermatologie unserer Zeit greifen muß, bietet, zur Mitteilung meiner Arbeit in einer Phase, welche zu überschreiten mir die äußeren Umstände nicht erlaubt haben.

Zum Schluß halte ich es für meine angenehme Pflicht, den Herren Professoren *W. Scherwinski* und *A. Abrikosoff* für das Interesse und die Hilfe, die sie meinem Fall haben angedeihen lassen, meinen Dank auszusprechen.

Literatur.

Poirier, P., Bull. de la soc. anat. 1887, S. 95, 115, 148 u. 544. — *Darier, S.*, La pratique dermatologique **4**, 676. — *Brocq, L.*, Traité élémentaire de Dermatologie pratique **2**, 763. — *Vogel, S.*, Allgemeine Zeitung f. Thig. innere Heilkunde usw. 1841, N. 1. Schmidts Jahrb. **33**, 303; cit. nach Thimm. — *Gluge*, Abhandl. z. Physiol.-Pathol. Jena 1841; cit. ebenda. — *Thimm, P.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **62**, 163. 1902. — *Wildolz, H.*, Separat-Abdr. aus Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **20**, H. 3. 1904. — *Löwenbach*, Verh. d. 13. Kongr. d. Dtsch. Derm. Ges. in Serajewo. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **12**, 450. 1904. — *Timaschoff* und *Romanoff* „Der russ. Arzt" 1906, Nr. 18, S. 534 (russisch). — *Lichareff, O.*, Sep.-Abdr. aus Med. Rundsch. 1907 (russisch). — *Jadassohn, J.*, Sep.-Abdr. aus Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **100**, 1—3. 1910. — *Hofmeister*, Münch. med. Wochenschr. **38**, 1977. 1909. — *Abrikosoff, A.*, Sep.-Abdr. aus Arb. d. Mosk. Ther. Ges.



Zur Frage der Zugehörigkeit des Angiolupoids von Brocq-Pautrier zur Tuberkulose der Haut, insbesondere zu Boecks Miliarlupoid.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Franz Walter.**

Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten am Staatl. St. Lazarus-Spital in Krakau (Primararzt Doz. Dr. Fr. Walter).

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

Im Jahre 1913 haben *Brocq* und *Pautrier* eine bis dahin unbekannte Abart der Hauttuberkulose beschrieben und „l'angiolupoide" benannt. Die 6 von ihnen beobachteten und beschriebenen Fälle waren durch sehr charakteristische Erscheinungen gekennzeichnet, sowohl was das Alter der Kranken als auch was Aussehen, Lokalisation und Farbe der Efflorescenzen, sowie Verhalten der oberflächlichen Hautgefäße anbelangt. Einige Autoren wie *Boeck*, *Jadassohn* und *Zieler* wollten diese Abart als ein besonderes Krankheitsbild nicht anerkennen und faßten sie als zu dem von *Boeck* beschriebenen Miliarlupoid gehörig auf.

Im März 1921 hatte ich Gelegenheit, einen typischen Fall mit denselben klinischen und histopathologischen Merkmalen, wie sie *Brocq* und *Pautrier* angegeben hatten, zu beobachten.

Das 38 Jahre alte Dienstmädchen J. P. erschien am 28. III. 1921 im Ambulatorium der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten am St. Lazarusspital in Krakau mit einer seit $1^1/_2$ Jahren andauernden krankhaften Veränderung am Nasenrücken. Die Veränderung hatte mit einer kaum merklichen Rötung begonnen, welche sich nur allmählich verbreiterte. Irgendwelche Beschwerden hat die Pat. nie empfunden, sie wünschte nur die Beseitigung des kosmetischen Fehlers. Anamnestisch gibt sie an, sie habe vor 6 Jahren während der Wintermonate (November bis April) stark gehustet und reichlich Sputum mit Blutbeimengungen entleert; sie sei dabei bedeutend geschwächt gewesen und habe besonders an Nachmittagen Frösteln empfunden. Die letzte Menses vor 2 Wochen.

Die Untersuchung am 28. III. 1921 ergibt: Ernährungszustand mittelmäßig, Körperbau zart, Hautdecken blaß und schlaff. Submaxillar- und Cervicaldrüsen vergrößert. Die unteren Lungengrenzen niedriger als normal, Perkussionsschall über den Spitzen gedämpft, Atmungsgeräusche verschärft. Herzdimensionen normal. Bauchhöhlenorgane ohne nachweisbare Veränderungen. Leber und Milz nicht vergrößert, Urin ohne Eiweiß und Zucker, Nervensystem unverändert.

An der Haut des Nasenrückens in seinem oberen Teil und an den Seitenflächen der Nase eine streng umschriebene, über das Niveau der Umgebung etwas erhabene Efflorescenz von 1,4 cm Quer- und 2 cm Längsdurchmesser. Die Oberfläche glatt,

am Rande kaum merkliche Erhebungen in Gestalt flacher Knötchen. Die mittlere Partie tellerartig eingesunken. Das glatte, dünne, gespannte Epithel läßt dortselbst ein reichlich verzweigtes Netz erweiterter Hautgefäße durchscheinen. Nirgends ist die Spur einer Narbe oder Schuppung zu sehen. Die Farbe der Efflorescenz ist gelb-rötlich, in der Mitte mehr rein gelblich; bei der Untersuchung mittels Diaskopie tritt der gelbe Farbenton deutlich in den tieferen Hautschichten hervor. Typische Lupusknötchen nirgends nachweisbar. Der tastende Finger vermittelt den Eindruck weicher Beschaffenheit, bei Druck die Empfindung eines nachgiebigen Infiltrats. Die *Wassermann*sche und *Sachs-Georgi*-Reaktion negativ; eine subcutane Einspritzung von 0,0005 mg Alttuberkulin (*Koch*) ruft weder eine allgemeine noch eine örtliche Reaktion an der Injektionsstelle hervor; die wiederholte Einspritzung von 0,0015 mg verläuft ebenfalls reaktionslos. Die *Pirquet*sche Hautreaktion mit Alttuberkulin 1 : 10 ausgeführt, ist schwach positiv, 1 : 1 etwas deutlicher positiv. Die Intracutanreaktion *Mantoux* in der Verdünnung 1 : 5000 des Impfstoffes schwach positiv.

Am 2. IV. hat Dr. *Glatzel* den Krankheitsherd in Lokalanästhesie ausgeschnitten und die freigelegte Fläche mit dünnen, dem Vorderarm entnommenen Hautlappen bedeckt. Der Heilungsprozeß verlief normal, nach 2 Wochen hat frisches Epithel sämtliche Lücken gedeckt und nach weiteren 2 Wochen erschien die Pat. mit einem kosmetisch zufriedenstellenden Resultat.

Einen vom Rande des ausgeschnittenen Hautstückes entnommenen Teil der Efflorescenz verimpften wir an zwei Meerschweinchen, und zwar an ein weißes Tier von 380 g Gewicht, subcutan in der Inguinalgegend, an ein graues von 340 g Gewicht intraperitoneal. Das letztere ging nach 3 Tagen zugrunde. Das weiße Meerschweinchen verblieb durch einige Monate vollständig gesund. Die Sektion des am 2. XI. getöteten Tierchens brachte keinerlei verdächtige krankhafte Veränderungen zutage.

Der übrige Teil der Efflorescenz wurde zwecks histologischer Untersuchung in Alkohol fixiert und in Zelloidin eingebettet. Bei Anwendung verschiedener Färbungsmethoden erhielten wir folgendes Bild: Das Epithel im allgemeinen atrophisch, stellenweise — in der Nähe der wenigen erhaltenen Haarbälge — verbreitert, aus 4—5 Zellenschichten bestehend, sonst nur 2 Zellenschichten darbietend. Die Papillarschicht ist vollständig ausgeglichen und von der Epidermis durch eine gerade Linie abgegrenzt; ebenso sind die zwischen den Papillen gelegenen Oberhautzapfen verstrichen. Die Basalzellenschicht enthält reichlich Pigment. Die Stachelzellenschicht weist eine bis zwei Lagen verdünnter, flacher, oval in die Länge gezogener Zellen auf, dazwischen hier und da Rundzellen. Die Körnerschicht fehlt, stellenweise sind nur einige ihrer Zellen erhalten. Die verdünnte Hornschicht weist spärlich verstreute Kerne nicht verhornten Epithelzellen auf.

In der verstrichenen Papillarschicht finden wir ein sich tief bis in das Unterhautzellgewebe erstreckendes Infiltrat, welches an einigen Stellen nach oben bis an die Hornschicht heranreicht; es ist von einem einheitlichen, kompakten Bau, in den mittleren Partien weist es konzentrisch gelagerte Herde auf, welche insbesondere rund um die erweiterten Hautgefäße in den oberen Schichten dichter gruppiert, in den Randpartien des Gewebsschnittes vereinzelt, durch bindegewebige Stränge von einander abgeteilt stehen. Diese Herdgruppierung tritt besonders deutlich in den unteren Cutisschichten, bis in die Subcutis hinab, hervor. Die einzelnen Herdgruppen, von verschiedener Größe, und da rundlicher, dort länglicher Gestalt, sind voneinander durch Züge kollagener Bindegewebsfasern geschieden. Größere Herde sind überdies in ihrem Innern durch ebensolche Fasern in kleinere zerteilt. In den Randpartien fließen die einzelnen Gruppen in ein einheitliches Infiltrat zusammen, in dem nur mehr Spuren der obenerwähnten Faser-

züge zu entdecken sind. Das Infiltrat selbst ist aus verschiedenartigen Elementen zusammengesetzt, und zwar in der Mehrzahl aus Rundzellen, sodann aus epitheloiden, Bindegewebs- und Riesenzellen. Die fast überall verstreuten Rundzellen bilden in den oberen Schichten um die Blutgefäße herum Stränge von einheitlichem Bau und eine besonders einheitliche Lage dicht unter dem Epithel, in Gestalt einer Decke über den niedriger gelegenen Schichten der eigentlichen Cutis, stellenweise mit einer geringen Beimischung epitheloider Zellen. Unterhalb dieser Decke finden wir aus Rund- und epitheloiden Zellen gebildete Häufchen. Solche aus Rundzellen allein sind selten und ausschließlich in den Randpartien. Epitheloide Zellen hingegen, mit einem großen, ovalen, bläschenartigen, unregelmäßig geformten Kern innerhalb einer breiten hellen Protoplasmaschicht, bilden Gruppen und Herde für sich im mittleren und unteren Teil des Infiltrates. Im mittleren Teil sind solche Herde mit Riesenzellen untermischt und von Rundzellen umrandet, im unteren Teil fast ausschließlich aus epitheloiden Zellen zusammengesetzt. Bindegewebszellen finden sich reichlich in nächster Umgebung der Herde und in den bindegewebigen Grenzzügen. Riesenzellen von *Langhans*schem Typus, mit einer größeren Anzahl kranzartig um die Mitte gelagerter Kerne und mit nekrotisiertem Protoplasma sind vor allem im mittleren Teil des Infiltrats vorhanden; teils bilden sie dort aus einigen Exemplaren bestehende besondere Gruppen, teils sind sie — in den oberen Schichten — einzeln verstreut zwischen Herden epitheloider Zellen.

Mastzellen sind nur in geringer Anzahl zu sehen. Die kollagenen Bindegewebsfasern sind im Infiltrat nur vereinzelt erhalten und teilen hier einzelne Herde ab. In den unteren Schichten finden wir sie in größerer Anzahl wieder, sie fehlen nur in den größeren und mehr kompakten Infiltratsherden. Die rundlichen Herde in den mittleren und unteren Hautschichten sind von Strängen solcher kollagener Fasern umgeben, welche stellenweise dicht, wie durch die benachbarten Herde zusammengedrängt, gelegen sind. Selbst innerhalb mancher Herde finden wir erhaltene kollagene Fasern als vereinzelte Züge, welche den Herd in kleinere Teile teilen.

Elastische Fasern, in den oberen Schichten erhalten, treten in den mittleren und unteren Partien als Stränge auf, ebenfalls als Abgrenzung von Herdgruppen und einzelnen kleineren Herden.

Die Blutgefäße sind in den obersten Schichten bedeutend erweitert, mit verbreitetem Endothel ausgekleidet, mit einer Scheide von Infiltratszellen umgeben. Ähnlich erweitert finden wir die Lymphgefäße. Die Schweißdrüsen gut erhalten, in eine dichte Zellenmasse gehüllt. Die Talgdrüsen atrophisch.

Die Untersuchung der gefärbten Gewebsschnitte und eines Antiforminauszuges aus dem Gewebe auf säureresistente Stäbchen ergab ein negatives Resultat.

So haben wir nun bei der 38jährigen Patientin eine sehr charakteristische Hautveränderung am Nasenrücken festgestellt. Die Efflorescenz war — wie bereits erwähnt — über das Niveau der Umgebung erhaben, in der Mitte eingedellt, an der Oberfläche glatt, gelblichrot gefärbt und durch ein reich verzweigtes Netz erweiterter oberflächlicher Hautgefäße gekennzeichnet.

Die histologische Untersuchung der ausgeschnittenen Efflorescenz ergibt das Vorhandensein eines Infiltrats, welches in den oberen Hautschichten einheitlich ist und aus Rundzellen, sowie aus epitheloiden, Riesen- und hypertrophischen Bindegewebszellen besteht; in den unteren Schichten hingegen sehen wir einen für *Boecks* Miliarlupoid charak-

teristischen Gewebsbau. Das Infiltrat zerfällt in einzelne, hauptsächlich aus epitheloiden Zellen bestehende Herde, welche voneinander durch Reste erhaltener kollagener und elastischer Fasern geschieden sind. Die subepithelialen Hautgefäße sind bedeutend erweitert; die Untersuchung auf säureresistente Bakterien ist negativ, ebenso ergeben biologische Reaktionen mit *Kochs* Alttuberkulin ein negatives Resultat.

Die oben erwähnten Kennzeichen stimmen mit der Beschreibung von *Brocq* und *Pautrier* vollständig überein, und erlauben uns, das Krankheitsbild als Angiolupoid anzusprechen. „Diese besondere Hautkrankheit sollte ihre Stelle in der Gruppe der Hauttuberkulose einnehmen, und zwar neben dem Lupus und dem *Boeck*schen Sarcoid; der Bau der beiden Erkrankungen ist in Wirklichkeit fast identisch. Das negative Ergebnis von Impfversuchen und das Fehlen *Koch*scher Bacillen in den Gewebsschnitten weisen darauf hin, daß man sie zu der Gruppe atypischer Hauttuberkulose rechnen sollte, das heißt zu jenen Erkrankungen, welche bei einem typisch tuberkulösen Bau keine Tuberkelbacillen enthalten und nie oder sehr selten bei Tieren echte Tuberkulose hervorrufen[1]."

Ein großer Teil der deutschen dermatologischen Schule stellt sich der Auffassung der französischen Autoren, daß in der beschriebenen Abart ein besonderes Krankheitsbild vorliege, entgegen; darunter vor allem *Zieler*, welcher die klinischen und histologischen Veränderungen als eine Form des *Boeck*schen Miliarlupoids betrachtet. *Boeck* selbst ist der Ansicht, daß die Krankheit mit der von ihm beschriebenen identisch ist. Eine ähnliche Ansicht spricht auch *Jadassohn* aus, daß nämlich das Angiolupoid dem Miliarlupoid und dem Lupus pernio histologisch nahesteht. Hingegen unterliegt für *Lewandowsky* das Bestehen dieser besonderen Krankheitsform trotz ihrer großen Ähnlichkeit mit dem Lupus vulgaris und der Knötchenform des Miliarlupoids keinem Zweifel. „Nach der sehr präzisen klinischen Beschreibung der Autoren und nach dem Eindruck, den ich von einem Fall gehabt habe, den ich vor einigen Jahren bei *Brocq* zu sehen Gelegenheit hatte, scheint es mir nicht möglich, das Angiolupoid mit irgend einem der anderen Lupoide zu identifizieren, so daß man ihm einstweilen einen Platz für sich einräumen muß[2]."

Das von *Boeck* beschriebene multiple benigne Sarkoid, später Miliarlupoid genannt, hat seine deutlich ausgesprochenen besonderen Kennzeichen sowohl im klinischen Bild und Verlauf als auch im histologischen Bau. Als eine große Seltenheit besitzt es naturgemäß viel ungeklärte Einzelheiten. *Boeck*, welcher in den ersten Fällen keine tuberkulöse Krankheitsgrundlage angenommen hatte, kam später erst zur Überzeugung, es handle sich um den Ausdruck abgeschwächter tuberkulöser Infektion. Andere, wie *Darier*, zählen das Miliarlupoid zu den Tuberkuliden, *Lutz* und *Altmann* zur Hauttuberkulose. *Lewandowsky* meint, die Mehrzahl der als Sarkoid beschriebenen Fälle gehöre mit der allergrößten Wahrscheinlichkeit zur Hauttuberkulose; die Ursache ihrer Entstehung sei vor allem eine besondere Reaktionsfähigkeit des Organismus dem tuberkulösen Virus gegenüber. In demselben Sinne spricht sich neulich auch *Sachs* aus.

Demgegenüber schließen andere Autoren, wie *Zieler*, *Bittdorf* und *Kuznitzky* eine tuberkulöse Grundlage aus; es ist für sie das Miliarlupoid ein chronisches Granulom von unbekannter Ätiologie.

Von den von *Boeck* beschriebenen drei typischen Erscheinungsformen des Miliarlupoids ist die eine durch kleine Knötchen (papulae), die zweite durch größere, in Herden verteilte Knoten (tubera), die dritte durch ausgebreitete Infiltrate

[1]) *Brocq* et *Pautrier*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1913.
[2]) *Lewandowsky*, Tuberkulose der Haut. 1916, S. 206.



gekennzeichnet. Die zweite dieser Formen hat die größte Ähnlichkeit zu dem Angiolupoid; wir sehen bei ihr mehr oder weniger erhabene Knoten von verschiedener Größe, glatter Oberfläche und ovaler, rundlicher oder auch unregelmäßiger Gestalt. Die anfangs unveränderte Hautfarbe nimmt später einen hochroten Farbenton an und wird sodann livid oder bräunlich. Im weiteren Verlaufe läßt sich ein Unterschied in der Färbung zwischen Mitte und Randpartien beobachten; die Mitte wird livid und läßt erweiterte Hautgefäße durchscheinen, der Rand wird gelblich-braun. Gleichzeitig kann die Mitte etwas einsinken und der Rand erscheint wallartig erhaben. Unter dem Druck eines Objektträgers werden Herde in Gestalt kleiner gelber oder gelblich-brauner Flecke sichtbar; sie scheinen jedoch weniger deutlich durch als Lupusknötchen. Das Miliarlupoid führt nie zur Erweichung oder Geschwürsbildung und läßt, wenn es verschwindet, eine ausgesprochen pigmentierte Hautatrophie mit dauernder Gefäßerweiterung zurück.

Das Miliarlupoid kann überall, sowohl am Rücken, auf der Brust, als auch an den Extremitäten lokalisiert sein, befällt jedoch mit Vorliebe das Gesicht und die oberen Gliedmaßen. Es findet sich auch auf Schleimhäuten, besonders auf der Nasenschleimhaut vor (*Boeck*) und kann in der Form chronischer Katarrhe dem Auftreten von Hautveränderungen vorausgehen. Es kommt jedoch auch in anderen Organen vor, so in den Lymphdrüsen, und zwar in der Kubital-, Femoral- und Inguinaldrüsen, wobei der histologische Bau mit demjenigen der Hautveränderungen übereinstimmt (*Darier, Terebinsky*). Auch Veränderungen am Auge wurden beschrieben als Iridocyclitis tuberculosa (*Unna, Bernig, Broers, Ehrmann, Habermann, Hussen, Plancherel*), sowie — in der älteren Literatur — Lungenveränderungen in Gestalt spezifischer, chronischer Bronchial- und Lungenkatarrhe.

Eine größere Anzahl genauer Einzelheiten über das Befallensein innerer Organe haben erst die Beobachtungen von *Bittdorf* und *Kuznitzky* gebracht, aus welchen gefolgert werden kann, daß innere Organe beim Miliarlupoid des öfteren affiziert sind; man sollte auf Grund dessen eher von einer Allgemeinerkrankung des Organismus mit besonderer Lokalisation krankhafter Veränderungen auf der Haut sprechen. Eine ähnliche Mitbeteiligung innerer Organe haben neulich *Schaumann, Lutz* und *Altmann* beobachtet; es erkranken Milz, Leber, Nieren (Eiweiß im Harn, hyaline und gekörnte Zylinder im Sediment), Nebenhoden (*Hussen*). Auch über Veränderungen im Knochensystem und in der Blutzusammensetzung wird berichtet.

Alle diese Beobachtungen drängen zu der Schlußfolgerung, man habe es nicht mit einer Hautkrankheit allein, sondern mit einer ernsten Allgemeinerkrankung zu tun. In der letzten Zeit haben außer *Bittdorf* und *Kuznitzky* auch *Weinberger* und *Altmann* diese Ansicht zu der ihrigen gemacht. *Weinberger* vermutet, die Krankheit komme auch ohne Hautveränderungen vor. In seinem in Frage kommenden Falle wiesen die erkrankten Lymphdrüsen denselben histologischen Bau auf, wie typische Hauteffloreszenzen.

Die an der Haut zutage tretende Form des *Boeck*schen Miliarlupoids kann mit lang andauernder Rötung und Jucken beginnen; insbesondere trifft das für die Knötchenform zu. Die sodann erscheinende Efflorescenz zeichnet sich durch einen eminent chronischen Verlauf aus; es kommt gewissermaßen zu einer Hemmung in der Weiterentwicklung, die Hauterscheinungen können von selbst zurückgehen und nach einiger Zeit wieder erscheinen. Der geschilderte Verlauf nimmt oft Jahre in Anspruch, ohne daß der Kranke irgendwelche Beschwerden empfinden würde.

Einer genauen Beobachtung der Krankheitserscheinungen in ihren allerersten Stadien hat sich in der letzten Zeit *Kyrle* gewidmet, seine Angaben klären



somit auch viel Zweifelhaftes in klinischer, bakteriologischer und histopathologischer Hinsicht auf. Nach seinen Feststellungen geht jeder Efflorescenz ein Erythem mit gesteigerter Temperatur voran. Dieses Erythem von akut entzündlichem Charakter gab auf Druck nach. Sehr rasch — nach 4—5tägiger Dauer — verwandelten sich diese Erytheme in deutlich tastbare, etwas erhabene Infiltrate; gleichzeitig sank die Temperatur und die Farbe der Efflorescenz wurde gelblichbraun, diaskopisch wurden gelbliche Erhabenheiten im infiltrierten Gebiet sichtbar. Die Hautoberfläche begann in geringem Grade abzuschilfern. Charakteristisch war das Erscheinen neuer Efflorescenzen an vorher befallenen Stellen oder in ihrer nächsten Umgebung. Es kamen auf diese Weise in der Mitte atrophische, mit einem wallartigen, aus einem Erythem hervorgegangenen Rande umgebene Formen zustande; das Ganze machte den Eindruck eines lokalen Rezidivs, wie durch ein krankheitbildendes Agens hervorgerufen, welches nach der ursprünglichen Erkrankung zurückgeblieben sein müßte. Das rasche Auftreten weiterer Erscheinungen in der Umgebung, und zwar an vorher nicht befallenen Stellen, sprach jedoch eher für die Verbreitung der Krankheitsursache im Wege des Blutkreislaufs. Wichtig ist die Feststellung, daß die Krankheitserscheinungen spontan zurückgehen können. Dies besitzt klinischen Wert, denn *Boeck* und eine Reihe anderer Autoren vermutete hier die Wirkung des therapeutisch verabreichten Arsens.

Der Vergleich zwischen dem von *Boeck* beschriebenen Miliarlupoid und dem Angiolupoid ihrem äußeren Aussehen nach liefert uns wichtige, für das Angiolupoid kennzeichnende Unterscheidungsmerkmale. Das Angiolupoid tritt meistens in der Gestalt isolierter Efflorescenzen auf, in der Regel in einem einzelnen Exemplar, in rundlicher oder ovaler Form von 2 cm Durchmesser, scharf von der Umgebung abgegrenzt, leicht über das Niveau der normalen Haut erhaben, an der Oberfläche glatt, manchmal mit Knötchen am Rande, bläulichrot gefärbt, meistens jedoch mit einem überwiegend gelblichen Farbenton. Bei der Diaskopie, nach Verdrängung des Blutes aus den Gefäßen, tritt dieser gelbliche Farbenton deutlicher auf, anders jedoch als beim Lupus; man bemerkt keine Lupusknötchen und keine Fleckchen, wie sie für das Miliarlupoid charakteristisch sind. Die Oberfläche ist von einem ungemein verdünnten Epithel bedeckt; glatt, und weist nie Schuppung oder Spuren von Atrophie und Narbenbildung auf. Stets findet man hingegen als besonders charakteristisch eine Erweiterung der oberflächlichen Hautgefäße.

Das Angiolupoid erscheint sozusagen willkürlich, ohne die geringsten subjektiven Störungen. Das von *Kyrle* beim Miliarlupoid so genau beschriebene erythematöse Anfangsstadium wurde von anderen bisher nie beobachtet; ebenso ist keine Neigung zu einem selbständigen Rückgang der Veränderungen vorhanden.

Wenn wir die dem Angiolupoid am nächsten stehende Knötchenform des Miliarlupoids zum Vergleich heranziehen, so finden wir bei ihr dieselbe Färbung, glatte Oberfläche und zentrale Hautgefäßerweiterung, über den Randpartien jedoch — im Gegensatz zum Angiolupoid — sehr oft eine feine Schuppung; ferner bei der Diaskopie einzelne gelblich-braune Fleckchen, während das Angiolupoid durchwegs gelblich gefärbt ist. Die *Boeck*sche Miliarlupoid geht — bei typischem Verlaufe — spontan zurück mit Hinterlassung von Pigmentierungen und glatter, oberflächlicher Narbe; beim Angiolupoid findet ein spontaner Rückgang — wie oben erwähnt — nie statt, ebensowenig, wie es nie zu Narbenbildung und Pigmentierungen kommt. Die Efflorescenzen des Miliarlupoids lokalisieren sich hauptsächlich im Gesicht, nicht immer symmetrisch, weiter an den oberen Extremitäten und Schultern, sie können aber an jeder anderen Stelle der Hautdecke, sogar über den ganzen Körper verstreut sein, ja auch Schleimhäute, insbesondere die Nasen-



schleimhaut, befallen. Das Angiolupoid wurde nur im Gesicht, und zwar charakteristisch am Nasenrücken beobachtet; andere Lokalisationsstellen sind nicht beschrieben. Die Multiplizität der Krankheitsherde gehört zum Begriffe des Miliarlupoids und ist für diese Erkrankung ebenso kennzeichnend, wie ihr regelmäßiger Verlauf, während das Angiolupoid in den meisten Fällen in einer einzelnen Efflorescenz aufgetreten ist.

Nach *Boeck* ist das histologische Bild des Miliarlupoids dermaßen charakteristisch, daß ein Blick in das Mikroskop genügt, um den typischen Bau zu erkennen. Dasselbe läßt sich jedoch von den späteren, vielfach abweichenden Darstellungen anderer Autoren nicht behaupten. Die Verschiedenheit des mikroskopischen Bildes hängt vermutlich — nach den Untersuchungsergebnissen *Kyrles* — von dem Zeitpunkt der Materialentnahme, d. i. von dem Entwicklungsstadium der krankhaften Veränderung ab.

Boeck beschreibt Herde, welche in der eigentlichen Cutis gelegen, scharf begrenzt, aus schlecht färbbaren, schwach acidophiles Protoplasma enthaltenden epitheloiden Zellen zusammengesetzt und in der Nähe von Blutgefäßen gelagert sind. Im Gefäßendothel hat *Boeck* außer verschiedener Färbbarkeit der Zellkerne keinerlei Veränderungen bemerkt. Das Bindegewebe umgibt in Strängen die einzelnen Herde, ist sonst nur zur Seite gedrängt und nicht alteriert; elastische und kollagene Fasern fehlen in den Herden. Riesenzellen von *Langhans*schem Typus können in geringer Anzahl vorhanden sein, sind nach *Darier* sehr selten, nach *Unna* überhaupt nicht zu sehen. Hingegen können gemäß *Unnas* Ausführungen einzelne aus obliterierten Gefäßen hervorgegangene Pseudoriesenzellen oder auch Ansammlungen von Kernen vorkommen, welche eine Riesenzelle vortäuschen.

Leukocyten, Plasma- und Mastzellen gehören ebenfalls zu den Seltenheiten. Verkäsungsvorgänge fehlen. Mit der Zeit werden die epitheloiden Zellen atrophisch und es verbleiben an ihrer Stelle nur mehr blasse Zellkerne; sodann folgt eine bedeutende Erweiterung der Blutgefäße.

Es wurden auch anders gestaltete Bilder beschrieben, mit mehr oder weniger ausgesprochen entzündlichen Veränderungen und Gefäßalterationen, wie sie bei Erythema induratum angetroffen werden (endarteriitis und endophlebitis) — nach *Unna, Poehlmann* und *Winkler* — oder ein weit um sich greifender entzündlicher Prozeß (*Kreibich, Kraus*). Die neuesten Untersuchungen *Kyrles* beweisen, daß die Unterschiede im mikroskopischen Bild von dem Entwicklungsstadium des Miliarlupoids abhängig sind, und daß das als typisch zu bezeichnende Bild eben nur einem bestimmten Stadium entspricht.

Kyrle hat seine Untersuchungen an Gewebsstücken durchgeführt, welche aus typischen Miliarlupoidherden zu verschiedenen Zeiten, gemäß der Entwicklung der Efflorescenzen, ausgeschnitten wurden. Während im Anfangsstadium in den Gewebsschnitten kein typischer Bau, sondern nur gewöhnliche entzündliche Veränderungen zu sehen waren, zeigten Schnitte am 21. und 36. Krankheitstage exzidierter Stücke charakteristische Gewebselemente, nämlich epitheloide Zellen, in Herden gruppiert. Die Rundzellen verschwanden allmählich, an ihrer Stelle erschienen Riesenzellen (3. Periode), jedoch ohne Verkäsung. Die letzten Schnitte (bis zum 94. Tage nach Ausbruch der Krankheit verfertigt) wiesen bereits degenerative Veränderungen in den Zellen und Atrophie der Papillarschicht auf.

Diese in Kürze wiedergegebenen Beschreibungen *Kyrles* fassen zum ersten Male die histologischen Bilder, welche sich im Verlaufe des Miliarlupoids dem Auge des Untersuchers darbieten, zu einem einheitlichen Ganzen zusammen, und sie bilden den Beweis, daß der histologische Aufbau in typischen Fällen ganz charakteristischen Erscheinungen unterworfen ist. Die prägnanteste Besonderheit sehen



wir im zweiten und dritten Entwicklungsabschnitt, wo es in verhältnismäßig kurzer Zeit, nämlich im Verlaufe von 11 Tagen, zur Bildung von Infiltraten kommt, welche, aus epitheloiden Zellen zusammengesetzt, für die ganze weitere Krankheitsdauer erhalten bleiben. Aus dieser Periode stammen auch die in der Literatur anzutreffenden Schilderungen histologischer Bilder; denn die aus epitheloiden Zellen bestehenden Infiltrate verdrängen in ihrer Entwicklung immer mehr diejenigen, die aus Rundzellen zusammengesetzt, anfänglich an ihrer Stelle zu sehen waren, und nur eine vorübergehende Reaktion des Gewebes bedeuten. Die Rundzellen waren ebenso wie die epitheloiden mit den Blutgefäßen eng verbunden. Erst nach längerer Dauer verwischte sich das Bild und die Lagerung des Infiltrats wurde mannigfaltiger. Die ursprüngliche Gruppierung um die Blutgefäße herum scheint für die Verbreitung der Krankheit im Wege der Blutbahn zu sprechen; allerdings machte *Nobl* die Beobachtung, daß die Herde sich eher an die Lymphgefäße halten; Gruppierung um Blutgefäße herum sah er hingegen bei Erythema induratum.

Kyrle wies eine weitere Einzelheit von allergrößter Wichtigkeit nach, nämlich die Gegenwart säureresistenter Bakterien, die bisher nur von *Boeck* beschrieben worden waren; und zwar fand sie *Kyrle* zur Zeit des anfänglichen entzündlichen Infiltrats. Die Bacillen wurden im weiteren Verlaufe nicht mehr beobachtet, ihr Vorhandensein zu Beginn der Erkrankung kann jedoch mit Recht als Beweis für ihre ätiologische Rolle gelten. Sie blieben im Bereiche der Haut nur ganz kurze Zeit am Leben und wurden bald durch Abwehrmaßnahmen des Organismus unschädlich gemacht und fortgeschafft. Diese Erscheinung ging mit der Verwandlung des mikroskopischen Bildes streng parallel einher; sobald epitheloide Zellen im Bau der Infiltrate die Oberhand gewonnen hatten, waren keine Bakterien mehr nachweisbar.

Das histologisch in zwei Schichten zerlegbare Angiolupoid mit seinem in der oberen Hautschicht verstreuten, in der mittleren und unteren Hautschicht in Zellnestern gruppierten, aus epitheloiden Zellen bestehenden Infiltrat ließe sich mit dem Miliarlupoid aus dessen zweiter und dritter Entwicklungsperiode, wie sie von *Kyrle* beschrieben worden sind, vergleichen. Nester epitheloider Zellen und Riesenzellen sind beiden gemeinsam, nur ist die Zweischichtigkeit des Infiltrates beim Angiolupoid konstant. Die obere Schicht ist aus Rundzellen zusammengesetzt, welche in großer Anzahl die Herde epitheloider Zellen durchsetzen oder um diese herum gehäuft sind; auch finden sich selbständige Rundzellenhaufen. *Zieler* und *Kyrle* sehen beim Miliarlupoid nur solche epitheloide Zellen für typisch an, welche ähnlich den Zellen bei Neugebilden, in Nestern zusammenliegen und das normale Bindegewebe verdrängen oder vernichten; des weiteren betrachten die beiden Autoren das Fehlen einer Rundzellenschicht als typisch. Das charakteristische histologische Bild des Miliarlupoids wäre also vom Bild einer Hauttuberkulose von Grund aus verschieden. Nur in den Anfangsstadien sieht man gehäufte Rundzellen, und zwar in Geweben, die mit Lymphgefäßen reichlich versehen sind, z. B. in der Ohrmuschel.

Nur ein solcher Aufbau aus epitheloiden Zellen wird von *Kyrle* als typisch anerkannt. „Wo neben diesen Veränderungen auch banal entzündliches Gewebe produziert erscheint, soll selbst bei klinischer Ähnlichkeit von B.-Lupoid nicht gesprochen werden." Im Gegensatz hierzu ist ein gemischter Gewebsbau mit einer größeren Anzahl von Rundzellen typisch für das Angiolupoid und kann nicht einmal mit dem frühesten Stadium des Miliarlupoids verglichen werden, bei welchem wir das Bild einer banalen Entzündung nur vorübergehend vorfinden.

Ein dem Miliarlupoid ähnliches Bild ist manchmal in Fällen von Lupus vulgaris zu sehen (*Kyrle, Lewandowsky*). Es kommen jedoch solche Herde von epithe-



loiden Zellen ohne Rundzellen sehr selten vor und dann nicht in so reiner Form wie beim Miliarlupoid. Die epitheloiden Zellen sind auch beim Miliarlupoid kleiner als bei Lupus vulgaris und weniger dicht gelagert, so daß zwischen den einzelnen Zellen leere Zwischenräume entstehen. Außerdem lassen sich auch bei Lupus an Rundzellen reiche Stellen nachweisen; wir müssen also — wie immer — nicht einzelne Gesichtsfelder, sondern das histologische Bild in seiner Gesamtheit in Betracht ziehen. Weiter findet man bei Lupus vulgaris nach genauen Untersuchungen Veränderungen in der Epidermis, und zwar sowohl Atrophie als auch Hypertrophie und entzündliche Prozesse an verschiedenen Stellen.

Das mikroskopische Bild eines Infiltrates in der tuberkulös affizierten Haut hängt nicht nur vom Bau der einzelnen Knötchen, sondern auch von ihrer Verteilung und von ihrem Verhältnis zum umliegenden Gewebe ab und erst diese Umstände bedingen verschiedene Typen. Die Rundzellen können hierbei vollständig verschwinden, so daß ausschließlich aus epitheloiden Zellen zusammengesetzte, mit wenigen Riesenzellen untermischte Herde und Stränge zurückbleiben und der charakteristische Bau eines Tuberkels verwischt wird. Bei einer oft vorkommenden Gruppierung um Blutgefäße herum kann das Bild, wie *Lewandowsky* richtig bemerkt, an gewisse Formen von Tuberkuliden, insbesondere an Sarkoide, gemahnen. Rundzellen sind hierbei am Rande der Herde epitheloider Zellen oder im interzellularen Gewebe zu finden, selten sieht man Plasmazellen.

Eben diese Form des Lupus weist die größte Ähnlichkeit mit dem Miliarlupoid auf, und so wird es verständlich, daß *Boecks* Sarkoide für unumstritten tuberkulösen Ursprungs gehalten wurden.

Wenn wir diese histologisch sarkoidähnlichen Fälle von Lupus vulgaris mit dem typischen Angiolupoid vergleichen, entdecken wir differenzierende Merkmale für beide Formen.

Herde von sarkoidähnlichem Bau lassen sich nur in gewissen Stellen beim Lupus und oft mit Schwierigkeiten auffinden, während sie für das Angiolupoid äußerst charakteristisch und fast in jedem Gesichtsfeld zu beobachten sind, und auch in jeder Beschreibung konstant angeführt werden. Trotz einer großen Ähnlichkeit mit gewissen Formen des Lupus muß man — auf Grund des einheitlichen histologischen Bildes — den Bau des Angiolupoids als spezifisch anerkennen.

Eine weitere Krankheitsform, welche im Mikroskop an das Miliarlupoid und an das Angiolupoid erinnert, ist Lupus pernio (*Besnier-Tenneson*); er bildet gewissermaßen den Übergang zwischen dem typisch gebauten Lupus vulgaris und den Tuberkuliden, besonders dem Sarkoid von *Boeck* und *Darier*. Es haben ihn auch einige Autoren mit dem *Boeck*schen Miliarlupoid in engere Verbindung gebracht; andere hingegen verneinen seinen Zusammenhang mit der Tuberkulose und betrachten ihn eher als eine Lymphogranulomatose, mit Berufung auf das Fehlen der Tuberkelbacillen und der Tuberkulinreaktion (*Schaumann*, *Zieler*, *Kühlmann Kreibich*, *Bloch*, *Licharew*). In der letzten Zeit glückte es jedoch *Gans* — wie vor ihm *Jünglings* —, die tuberkulöse Natur der Erkrankung durch Verimpfung auf Meerschweinchen nachzuweisen.

Histologisch erinnert der Lupus pernio an Lupus vulgaris durch sein aus epitheloiden, Rund-, Riesen- und Plasmazellen bestehendes Infiltrat, sowie durch die Verteilung des zur Verkäsung neigenden Granulationsgewebes, welches nur stellenweise den Bau eines typisch tuberkulösen Gewebes besitzt, oft sieht man um Blutgefäße herum gelagerte Nester von epitheloiden Zellen und Bindegewebe, mit Zerfallserscheinungen in den Zellkernen, und mit einer geringen Beimengung von Rund- und Riesenzellen; die letzteren sind selten in einer größeren Anzahl, oft aber gar nicht vorhanden. Manchmal kommt es zu einer reichlichen Bildung neuer Blutgefäße mit bedeutend vergrößerten Zellen im Endothel; daneben zuweilen



eine Anhäufung von Lymphocyten und jungen Bindegewebszellen. Die aus epitheloiden Zellen bestehenden Infiltratherde sind durch das Fehlen elastischer und kollagener Fasern gekennzeichnet und in der eigentlichen Cutis und Subcutis gelagert in ovaler oder rundlicher Gestalt, sind aber auch als flache Infiltrate, dann nur in der Subcutis, zu finden.

Allen zur Hauttuberkulose und zu den Hauttuberkuliden gehörenden Krankheitsformen ist also eine Mannigfaltigkeit des histologischen Bildes gemeinsam, welches je nach der ausgeschnittenen Partie der in Frage kommenden Efflorescenz, oft je nach dem untersuchten Gewebsschnitt variiert. Einen dem Angiolupoid ähnlichen Bau finden wir fast nur zufällig, und zwar in beschränktem Umfange, als eine teilweise Abweichung vom typischen Gewebsbau, z. B. beim Lupus vulgaris.

In die klinische und histologische Beschaffenheit des dem Angiolupoid am nächsten stehenden und die meisten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bietenden Miliarlupoide von *Boeck* haben wir dank den neuesten Untersuchungen genauere Einsicht gewonnen. Sein histologischer Bau muß überall einheitlich sein und nur dann können wir andere ähnliche Erkrankungen wie z. B. den Lupus vulgaris ausschließen. Das Bild einer Entzündung, so häufig beim Lupus vulgaris, wird beim Miliarlupoid nie angetroffen. Das Stadium der Entzündung (frühes erythematöses Stadium des Miliarlupoids) dauert nur ganz kurz (1. Stadium *Kyrles*) und weicht bald der typischen histologischen Gestaltung, welche im ganzen weiteren Verlaufes konstant bleibt. *Kyrle* sagt deutlich: „Wo neben diesen Veränderungen auch banal entzündliches Gewebe produziert erscheint, soll, selbst bei klinischer Ähnlichkeit, nicht von B.-Lupoid gesprochen werden.“ Man soll also ein Miliarlupoid nie allein klinisch, sondern histologisch diagnostizieren. Im Gegensatz zu dieser Einheitlichkeit beim Miliarlupoid zeichnet sich das Angiolupoid, wie den vorangegangenen Erörterungen zu entnehmen ist, durch seine Mannigfaltigkeit und durch die typische Verteilung des Infiltrates aus.

Die Erklärung der Entstehungsart typischer Bilder bei der Hauttuberkulose und den Tuberkuliden ist vor allem *Jadassohn*, *Lewandowsky*, *Zieler* und *Kyrle* zu verdanken. Sie vermochten die Einwirkung verschiedener Einflüsse auf die Gestaltung des für Tuberkulose charakteristischen Gewebes darzutun. Es ist hierbei nicht nur mit dem krankmachenden Agens (Bacillen), sondern auch mit der individuellen Veranlagung zu rechnen. Wir haben sowohl die angeborene als auch die erworbene Veranlagung, eventuelle Überempfindlichkeit oder Immunität, ferner die verschiedene Abwehrfähigkeit des Organismus in Betracht zu ziehen. Dies gilt vor allem für Erkrankungen der Haut. Die Mannigfaltigkeit der durch verschiedene Schädlichkeiten hervorgerufenen Krankheitsbilder, vor allem der tuberkulösen Hauterkrankungen läßt sich dadurch erklären, daß eben die Allergie der Haut, die Intensität der Abwehrfunktionen, welche das Virus unschädlich machen und wegschaffen sollen, verschieden ist (*Jadassohn*, *Lewandowsky*, *Kyrle*). Es läßt sich daraus das biologische Gesetz folgern: wo Bakterien unter Einwirkung von Antikörpern langsam zerfallen, da entstehen Tuberkel



und tuberkulide Strukturen. Der Grad dieser Hautreaktion hängt von dem Zustand der Hautallergie ab. Daß individuelle Eigenschaften von größter Wichtigkeit sind, beweist die Tatsache, daß nur ein gewisser Prozentsatz der Kranken an Tuberkuliden erkrankt.

Der typische Aufbau eines Tuberkels muß als Ausdruck der Abwehrfähigkeit des Organismus gegen fremde Schädigungen aufgefaßt werden; und zwar ist diese Fähigkeit, das fremde Agens mit einem Wall zu umgeben und unschädlich zu machen, nicht erworben, sondern angeboren. Ein solcher Vorgang würde — abgesehen von Lepra, Lues, Leishmaniosis, Blastomycosis, Sporotrichosis — den Bau tuberkulösen Gewebes als auch den Bau eines Tuberkels als eine Reaktion auf eingedrungene Fremdkörper erklären. Es werden hierbei immer dieselben Gewebselemente neu gebildet, und die Haut speziell besitzt die Eigenschaft auf das fremde Agens mit der Bildung eines tuberkuloiden Granuloms (*Kyrle*) zu antworten.

Doch nicht immer verhalten sich die Gewebe in der Weise; bei einer größeren Menge des infektiösen Materials entsteht das Bild einer banalen Entzündung zu dem Zwecke, die Krankheitsursache möglichst rasch unschädlich zu machen und ihre Entwicklung im Organismus aufzuhalten. Die Aufgabe, das Gift definitiv zu vernichten, fällt jedoch der spezifischen tuberkulösen Gewebsreaktion, dem oben erwähnten tuberkuloiden Granulom zu. Den Anfangsstadien der Entstehung tuberkulösen Gewebes entspricht also das Bild einer Entzündung, das Endstadium dieses Prozesses sehen wir in dem ausschließlich aus Rundzellen gebildeten Tuberkel. Sein Gewebe bildet nur einen kurz dauernden Übergang zur Anhäufung von epitheloiden Zellen. Die längere Dauer der entzündlichen Vorgänge hängt von den lokalen Eigenschaften des erkrankten Bezirkes und von der individuellen Veranlagung des Organismus ab.

Zwischen den epitheloiden Zellen vorkommende und aus ihnen entstandene Riesenzellen sprechen für fortdauernde Anwesenheit des Krankheitsagens oder seiner Zerfallsprodukte; sie besorgen die Phagocytose. Sobald die Zahl der Bakterien geringer wird, nimmt auch die Zahl der Riesenzellen ab, so daß wir mikroskopisch nur mehr epitheloide Zellen vorfinden. *Kyrle* betrachtet ein solches Bild geradezu als Beweis der vollzogenen Ausschaltung aller Bakterien.

Ein aus Riesenzellen bestehendes Tuberkel bedeutet die Einleitung zum Kampfe mit den Tuberkelbacillen und ist nur der Vorläufer eines aus epitheloiden Zellen zusammengesetzten. Wenn wir nun auf die Hypothese zurückgreifen, daß der Vorrat an Antikörpern an verschiedenen Stellen verschieden groß ist, dann kommen wir zum Verständnis der Tatsache, daß die Tuberkelbacillen nicht überall gleichzeitig vernichtet werden, und zur weiteren Folgerung, daß sie in epitheloiden Zellen vollständig fehlen, dort jedoch vorhanden sind, wo sich Rund-

zellen anhäufen. Diese Verschiedenheit in den lokalen Immunitätsverhältnissen kann beim Lupus vulgaris in gewissen Fällen die Ursache einer dem lupoiden Gewebe sehr ähnlichen Gewebsbildung sein. Ähnlich beim Miliarlupoid, wo epitheloides Gewebe vorherrscht und Riesenzellen gar nicht oder spärlich vorhanden sind. Zugleich ist das histologische Bild vom Stadium der Erkrankung abhängig, das Überwiegen epitheloider Zellen bedeutet eine Hemmung des krankhaften Prozesses. Dies erklärt auch das Fehlen säureresistenter Bakterien nach *Kyrle* in diesem Stadium, es kann aber auch für Schädigungen sprechen, welche die Bakterien im Organismus erlitten haben (Verlust der Färbbarkeit). Daß trotzdem die Bakterien in gewissen Stadien der Krankheit ihre Lebensfähigkeit an und für sich beibehalten, ist durch die positiven Impfversuche *Boecks* und *Kyrles* erwiesen; diese Lebensfähigkeit ist jedoch nur kurzdauernd, denn bald wird sie unter Einwirkung der Abwehrkräfte des Organismus aufgehoben.

Die Verbreitung der Bakterien vollzieht sich auf dem Blutwege, wofür das Entstehen neuer Herde, während ältere in vollster Florition stehen, beweisend ist. Nicht alle Bakterien jedoch werden gleichzeitig vernichtet; daher die Ähnlichkeit mancher histologischer Bilder zu typisch tuberkulösem Gewebe. Das entzündliche Stadium ist nur vorübergehend, in typischen Bildern überhaupt nicht zu sehen. Die Ursache für die Bildung histologisch verschiedenen Gewebes liegt in den biologischen Eigenschaften dem Tbc.-Virus gegenüber. Daß beim sonst typischen Miliarlupoid manchmal einfach lupöses Gewebe zu finden ist, spricht nur für die Möglichkeit verschiedener Übergänge zwischen Lupus und Lupoid; sogar in zweifelhaften Fällen läßt sich jedoch immer klinisch und histologisch die diagnostische Entscheidung fällen, ob man es mit *Boecks* Miliarlupoid oder anderen lupoiden Formen der Hauttuberkulose zu tun hat.

Ein konstant wiederkehrendes histologisches Bild bildet naturgemäß den schlagenden Beweis für die Einheitlichkeit einer gegebenen Erkrankung. So ist das Miliarlupoid durch ein typisches, aus Herden epitheloider Zellen gebildetes Gewebe, besonders auf dem Gipfel seiner Entwicklung, gekennzeichnet. Größere Abweichungen von diesem Bilde bei bisher beschriebenen Fällen lassen Zweifel aufkommen, ob es sich wirklich um Fälle von Miliarlupoid handelte. Das Miliarlupoid ist — nach *Kyrle* — selten, viel seltener als es diagnostiziert wird. Man muß für einen typischen Fall den Nachweis von in Nestern gehäuften epitheloiden Zellen verlangen. Demgegenüber muß für das Angiolupoid ein mehr differenzierter Aufbau aus verschiedenen Infiltratzellen als typisch angenommen werden, bei gleichzeitiger verschiedener Verteilung des Infiltrates. Ein ähnlicher, dem Angiolupoid nahestehender Bau des Miliarlupoids ist, wenn entzündliche Vorgänge oder verschiedene



Infiltratzellen (Riesen- und reichlich Rundzellen) auftreten, vom Stadium der Erkrankung abhängig, in dem histologisch untersucht wird, — ferner nach *Kyrle* vorübergehend, während das Bild beim Angiolupoid vom Beginn bis zum Ende unverändert bleibt und als solches von allen Autoren ohne Abweichungen beschrieben wird.

Die bisherigen Nachforschungen nach *Koch*schen Bacillen in Fällen von Angiolupoid verliefen negativ, ebenso wie Impfversuche an Tieren. Weder in gefärbten Präparaten noch mit der Antiforminmethode gelang es mir, säureresistente Bakterien nachzuweisen; Verimpfungen auf Meerschweinchen blieben ohne Erfolg. Das Fehlen säureresistenter Bakterien schließt jedoch eine spezifische Krankheitsursache nicht aus. Bis vor kurzem waren doch solche Bakterien beim Miliarlupoid nicht beobachtet worden, außer in einem Fall von *Boeck*, und zwar in einer Nasenschleimhautveränderung. Erst später vermochte *Kyrle* durch Verimpfung auf Meerschweinchen die Anwesenheit säureresistenter Bakterien in einem Ausschnitt aus einer Miliarlupoidefflorescenz nachzuweisen. Der dritte Nachweis glückte ebenfalls *Kyrle*, und zwar im frühen (I. und II.) Stadium des Miliarlupoids bei noch vorhandener Entzündung. In diesem — bereits mehrfach erwähnten — Falle wurde ein positives Impfergebnis erzielt, und zwar durch Verimpfung von Blut auf Meerschweinchen, ein Beweis, daß lebende Bacillen in den Blutkreislauf gelangt waren; Impfung mit Gewebsteilen war negativ. *Kyrle* konnte dann auch die Behauptung aufstellen, daß „das *Boeck*sche Miliarlupoid eine durch säurefeste Bacillen hervorgerufene Dermatose“ ist.

Ebenso stellten *Ganz* und *Jünglings* (zit. *Gans*) erst in der letzten Zeit die Anwesenheit säureresistenter Bakterien beim Lupus pernio durch Impfversuche fest.

Dies waren die letzten aus der Gruppe der Tuberkulide, bei denen genaueste Untersuchungen nach Bakterien fehlgeschlagen hatten. Und doch bietet der Nachweis von Bacillen auch in anderen Tuberkuliden bis heute große Schwierigkeiten, trotzdem er vorher zu wiederholten Malen geführt worden ist. Dies mahnt zur äußerst vorsichtigen Wertung negativer Ergebnisse, welche durch Immunität des Versuchstieres und durch technische Schwierigkeiten verursacht sein können; ferner muß das Ergebnis nicht nur makroskopisch, sondern vor allem histologisch, im Wege einer Untersuchung innerer Organe des geimpften Tieres, beurteilt werden. Sogar in Fällen typischer Hauttuberkulose fällt es schwer, Bakterien zu finden oder durch Impfung deren Anwesenheit festzustellen.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß wir es beim Angiolupoid entweder mit derselben Erscheinung oder aber mit dem Tuberkelbacillus in veränderter Gestalt zu tun haben, so daß er durch die üblichen Methoden



nicht nachgewiesen werden kann. Beim Miliarlupoid wird der Bacillus rasch vernichtet und weggeschafft, was vielleicht in der Besonderheit des Terrains oder in angeborenen oder erworbenen Eigenschaften (histogene Immunität) begründet ist. Die Haut mit Angiolupoid behafteter Menschen befindet sich, ähnlich wie beim Miliarlupoid, in einem Zustand der Unempfindlichkeit (Anergie), so daß der Tuberkelbacillus nicht imstande ist, seine biologischen Fähigkeiten voll zu entwickeln und die für ihn typische Reaktion hervorzurufen, weil er eben des geeigneten Bodens entbehrt. Seine Bedeutung sinkt unter diesen Verhältnissen zur Bedeutung eines gewöhnlichen Fremdkörpers herab. Der Organismus bildet nun in seinem Bestreben, den schädlichen Eindringling zu vernichten, ein Granulom von tuberkulösem Bau.

Diese Anergie erklärt es, warum *Kyrle* nur in den Anfangsstadien des Miliarlupoids säureresistente Bakterien nachweisen konnte. Beim Angiolupoid gehen die Bakterien mutmaßlich gleich zu Beginn auf einem für ihre Entwicklung ungeeigneten Boden zugrunde, so daß sie bei klinisch bereits manifester Erkrankung nicht zu finden sind. Sie können im kleinzelligen Infiltrat noch vorhanden sein, jedoch verändert und unseren Färbemethoden nicht mehr zugänglich.

Die bisherigen Versuche, eine positive Tuberkulinreaktion zu erreichen, sind sowohl bei subcutaner Einspritzung als auch bei Vornahme der Proben von *Pirquet* und *Mantoux*, wozu ich in meinem Falle Alttuberkulin verwendete, mißlungen. Ich halte dies nicht für einen zwingenden Beweis gegen ein spezifisches Krankheitsagens. Es kommen doch auch bei Fällen typischer Hauttuberkulose negative Ergebnisse vor; so erhielt z. B. *Föns* in gewissen Fällen von Lupus vulgaris trotz Anwendung großer Dosen von Tuberkulin (bis zu 0,02!) kein positives Resultat. Ein solches ist bei Tuberkuliden nicht immer und nicht bei jeder Form zu erlangen. Besonders resistent ist in dieser Beziehung *Boecks* Miliarlupoid; schon *Jadassohn* macht auf diese Unempfindlichkeit typischer Sarkoide und zur Sarkoidgruppe gehörender Formen aufmerksam. „Die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin ist in dieser Gruppe wirklich beachtenswert.“ Demgegenüber sind Beobachtungen positiver Tuberkulinreaktionen zu verzeichnen, welche von einigen Autoren angeführt werden (*Kreibich*, *Kraus*, *Opificius*, *Darier*, *Stümpke*, *Lutz*, *Altmann*). Der letztgenannte berichtet über eine intensive allgemeine und lokale Reaktion, diese allerdings nur im Bereiche eines Krankheitsherdes; in einem zweiten Falle war die *Pirquet*sche Reaktion sehr schwach, fast als negativ zu bewerten, auf der gesunden Haut hingegen positiv.

Ein günstig verlaufender tuberkulöser Prozeß ist von der Bildung einer großen Menge von Antikörpern begleitet; es kann dabei sowohl



die allgemeine als auch die lokale Reaktion auf Alttuberkulin fehlen infolge der Unmöglichkeit eines Umbaues des verwendeten Impfstoffes. Vielleicht liegen die Verhältnisse beim Angiolupoid und gewissen anderen Formen von Tuberkuliden ebenso (Gefäßreichtum im Granulationsgewebe); dies könnte die Grundlage einer Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin bilden.

Unterdessen wurden in der Haut von Kranken, welche an leicht ablaufender Lungentuberkulose leiden oder mit Tuberkulin behandelt wurden, Substanzen nachgewiesen, welche die Wirkung des Tuberkulins und vor allem der beim Zerfall der Tuberkelbacillen entstehenden Toxine neutralisieren; man hat diese Substanzen Antukutine genannt (*Pickert*, *Löwenstein*, *Hamburger*). Es wäre plausibel, daß die Menge dieser Antikutine beim *Boeck*schen Miliarlupoid und beim Angiolupoid beträchtlicher ist und die Entstehung der Tuberkulinreaktion verhindert.

Im Gegensatze hierzu stehen jedoch die Untersuchungen *Martensteins* aus der *Jadassohn*schen Klinik, welcher in der Suche nach einer die Tuberkulinwirkung neutralisierenden Substanz nachgewiesen hat, daß das Serum Lupus pernio-Kranker die Wirkung des Tuberkulins schwächt (Antikutine), das Serum Miliarlupoidkranker sie verstärkt (Prokutine).

Die richtige Einreihung des Angiolupoides unter die tuberkulösen Erkrankungen der Haut stößt auf Schwierigkeiten. *Brocq* und *Pautrier* stellten es neben den Lupus vulgaris oder neben das Miliarlupoid. Mit Rücksicht auf den chronischen und benignen Verlauf sowie auf seinen typischen Bau eines tuberkulösen Granuloms gehört es eher an die Seite des Miliarlupoids als eine besondere Einheit in der Gruppe der bisher so genannten Tuberkulide. Man kann trotz negativer Nachforschung nach säureresistenten Bakterien, trotz negativer Impfversuche und trotz negativer Tuberkulinreaktion das Angiolupoid zu diesen atypischen Formen der Hauttuberkulose hinzuzählen. Es ist doch die Herkunft der Tuberkulide nicht für alle Forscher klar, trotzdem die Annahme einer bakteriellen Grundlage, seit langem von *Jadassohn* und *Darier* verfochten, immer mehr durch neue Beweise gekräftigt wird.

Die Entstehung von Tuberkuliden hängt nicht nur von der Anzahl der im Blute kreisenden Tuberkelbacillen, sondern einerseits von ihrer Virulenz, andererseits von der Reaktionsfähigkeit der Haut ab; irgendwelche Erschwerungen im Blutkreislauf können hierbei das auslösende Moment bilden.

Es liegt die Annahme nahe, daß wir bei der Beurteilung der Zugehörigkeit des Angiolupoids ähnlichen Verhältnissen gegenüberstehen. Das Fehlen von Bacillen, ja, weitere negative Untersuchungen über



seinen Zusammenhang mit der Tuberkulose, können die Beurteilung der Herkunft dieser Erkrankung nicht ganz negativ beeinflussen; wir sind trotzdem genötigt, *Koch*sche Bacillen als ätiologischen Faktor anzunehmen; nur ist der Entstehungsmodus der Hautveränderungen demjenigen der ganzen Gruppe der Tuberkulide, insbesondere demjenigen des Miliarlupoids analog. Es wirken hierbei die individuellen Eigenschaften des gegebenen Organismus mit, welche einerseits die Tuberkelbacillen vernichten, andererseits eine gewisse Unempfindlichkeit der Haut gegen Tuberkulin hervorrufen. Das Resultat ist ein charakteristischer histologischer Bau, ähnlich dem mit dem Angiolupoid nahe verwandten Miliarlupoid von *Boeck*.

Das von *Brocq* und *Pautrier* so genau beschriebene Angiolupoid ist m. E. unbedingt als eine besondere Krankheitsform in der Gruppe der Hauttuberkulose anzuerkennen. Alle bisherigen Beschreibungen sind ganz eindeutig und übereinstimmend. Man beobachtete die Erkrankung bei Frauen immer um das 40. Lebensjahr herum (das Alter der Kranken betrug bei *Brocq* und *Pautrier* 40, 49 und 45 Jahre, bei *Jeanselme* 50 Jahre, im hier beschriebenen Fall 38, in einem von mir beobachteten und nicht beschriebenen Fall 40 Jahre). Der Sitz des Angiolupoids war vor allem der Nasenrücken (auf 5 von 6 Fällen *Brocq* und *Pautriers* war es die Rücken- und Seitenfläche der Nase, in einem Falle die nächste Umgebung des äußeren Augenwinkels). Auch in meinem Falle fand ich die Lokalisation am Nasenrücken vor. Die Efflorescenzen können auch an den Seitenflächen symmetrisch, seltener auf der Wange oder an der Nasenspitze lokalisiert sein.

Die Efflorescenzen können weiters in der Mehrzahl vorhanden sein; *Brocq* und *Pautrier* beobachteten 4—5 Herde von $2-2^1/_2$ cm Durchmesser. Ihre Farbe ist bläulichrot mit einer gelben Nuance; an der Oberfläche können erweiterte Blutgefäße sichtbar sein. Der Verlauf äußerst langsam, ohne Beschwerden für den Kranken. Es besteht keine Tendenz zu spontaner Rückbildung; es sind auch keine Anzeichen einer Schuppung oder einer Atrophie der Haut zu sehen. Die Oberfläche des Angiolupoids ist glatt, die Mitte der Efflorescenz etwas eingesunken, der Rand erhaben. Bei Druck mit dem Finger fühlt man ein charakteristisches Infiltrat. *Brocq* und *Pautrier* fanden immer entweder verdächtige Lungenveränderungen oder anamnestische Daten, welche für bereits überstandene spezifische Erkrankungen sprachen. In einem Falle verzeichneten sie 2 überstandene Rippenfellentzündungen, Bronchialkatarrhe, angeblich asthmatische Beschwerden (oppression pseudo-asthmatique), Emphysem und verdächtige Veränderungen der linken Lungenspitze. Im zweiten Falle eine lang andauernde Grippe und Bluthusten; im dritten Falle verdächtige Veränderungen in der rechten Lungenspitze; im vierten Falle einen gleichzeitig bestehenden Lupus



vulgaris. Der letzte Fall ist gerade deshalb besonders wichtig; wir sehen, daß das Angiolupoid neben einer typisch tuberkulösen Erkrankung der Haut bestehen kann, ebenso wie wir es von anderen Tuberkuliden wissen. Die angeführten Daten geben einen wichtigen Fingerzeig zur Beurteilung einer spezifischen Krankheitsgrundlage. Es ist doch bekannt, welche Wichtigkeit der Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen, persönlicher und familiärer Anamnese und dem Zustand innerer Organe besitzt. Auch in meinem Falle sprach die Anamnese für eine spezifische Lungenerkrankung (Bluthusten), ebenso die durch Perkussion und Auscultation nachweisbare Verdichtung beider Lungenspitzen.

Ein recht schwieriges Kapitel ist die Differentialdiagnose zwischen den verschiedenen Formen der Hauttuberkulose. Das Miliarlupoid ist dem Angiolupoid dermaßen ähnlich, daß manche Autoren keinen Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen erfassen können. Das Miliarlupoid ist gewöhnlich im Gesicht lokalisiert, kann aber auch an den Gliedmaßen und am Rumpf gefunden werden, während das Angiolupoid vor allem am Nasenrücken in seiner oberen Hälfte, seltener an den Wangen sich entwickelt. Andere Lokalisationsstellen wurden bisher nicht beschrieben. Oft ist das Miliarlupoid in einer größeren Anzahl der Efflorescenzen vorhanden, das Angiolupoid tritt meistens einzeln auf. Die Farbe des Angiolupoids ist mehr gelblich, besonders beim Aufdrücken eines Objektträgers; man sieht keine graugelben Flecke, wie sie beim Miliarlupoid bei der Diaskopie auftreten und dem Infiltrat ein mosaikartiges Aussehen verleihen. Beim Miliarlupoid ist ferner die Erweiterung der oberflächlichen Gefäße ein Merkmal zweiten Ranges und tritt auch erst später auf; beim Angiolupoid hingegen hat dieses Kennzeichen eine besondere Bedeutung als prädominierende Anfangserscheinung (élément initial), welche während der ganzen Dauer der Efflorescenz zu sehen ist. Nie beobachtet man eine Hautatrophie oder oberflächliche pigmentierte Narben, nie spontane Rückbildung wie beim Miliarlupoid. Das Angiolupoid ist immer von sehr langer Dauer und beginnt nie ganz akut (*Kyrles* Untersuchungen über das Miliarlupoid). Histologisch ist das Angiolupoid im Gegensatz zum Miliarlupoid durch ein verschiedenartiges, ganz charakteristisch verteiltes Infiltrat gekennzeichnet. Gegenüber dem Lupus vulgaris bilden das hauptsächliche Unterscheidungsmerkmal die Lupusknötchen und das klinische Verhalten der in der Umgebung der älteren Efflorescenz neu entstehenden Lupusinfiltrate, sekundäre Veränderungen der Oberhaut, die Entstehung von Narben und schließlich das histologische Bild. Der um die Haarbälge lokalisierte Lupus hat eher eine gewisse Ähnlichkeit mit der Knötchenform des Miliarlupoids.

Das Angiolupoid kann auch dem Lupus erythematosus ähnlich sein,



wir finden jedoch beim ersteren nie Schuppung, Haarbalgpfröpfe und nie eine Atrophie der Haut in den mittleren Partien.

Späte papulöse Luesformen unterscheiden sich durch ihre mehr kupferrote Färbung ohne gelbe Nuance, ferner durch das Vorhandensein von Knötchen und Narben, neben anderen diagnostisch wichtigen Symptomen, wie einer positiven Seroreaktion, und schließlich auch durch den histologischen Aufbau.

Das *Radcliffe-Crocker*sche Granuloma annulare lokalisiert sich nur ausnahmsweise im Gesicht. Klinisch bildet es einen aus kleinen Knötchen zusammengesetzten, blaßroten Ring; es entwickelt sich langsam, einige Jahre hindurch, verursacht keine Beschwerden für den Kranken und führt nie zur Narbenbildung. Histologisch steht es den Sarkoiden und Lupoiden nahe; einige Autoren betonen gerade die Ähnlichkeit mit *Boecks* Miliarlupoid (*Gregersen*, *Rasch*, *Brocq*, *Galewsky*, *Hartel*).

Therapeutisch leistet beim Angiolupoid der chirurgische Eingriff die besten Dienste, besonders dann, wenn wir es — wie gewöhnlich — mit einer einzelnen Efflorescenz zu tun haben. Die entblößte Fläche wird nach Thiersch bedeckt. Bei einer größeren Anzahl von Herden kann man die Elektrolyse versuchen. Auch Scarificationen können nützlich sein. Bei kleineren Herden kommt Radium-, bei größeren Röntgenbehandlung in Frage.

Auf Grund des Gesagten lassen sich folgende Schlüsse formulieren:

1. Das von *Brocq* und *Pautrier* beschriebene Angiolupoid ist eine besondere Krankheitsform, welche zur Gruppe der tuberkulösen Erkrankungen der Haut, und zwar zu den sogenannten Tuberkuliden gehört.

2. Trotz großer Ähnlichkeit mit dem *Boeck*schen Miliarlupoid unterscheidet es sich von diesem nicht nur durch klinische Merkmale, sondern vor allem durch einen typischen histologischen Aufbau.

3. Bei den Kranken lassen sich positive Symptome abgelaufener oder bestehender Tuberkulose sowohl anamnestisch als auch klinisch nachweisen.

4. Trotz bisher negativer Untersuchungen auf Tuberkelbacillen, negativer Impfversuche und negativer Tuberkulinreaktion muß die Erkrankung zur Hauttuberkulose gezählt und neben das Miliarlupoid von *Boeck* gestellt werden.

5. Der Verlauf ist chronisch, ungemein charakteristisch und verhältnismäßig gutartig.

6. Als therapeutische Maßnahme ist die chirurgische Beseitigung zu empfehlen.



Literatur.

Jadassohn, Die Tuberkulose der Haut. Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten. 1904. — *Zieler*, Hauttuberkulose und Tuberkulide. (Praktische Ergebnisse aus dem Gebiete der Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1914.) — *Lewandowsky*, Die Tuberkulose der Haut. 1916. — *Brocq* et *L. M. Pautrier*, L'angiolupoide. XVI. Congrès internat. de méd. Budapest 1909. Sekt. XII. — *Brocq* et *Pautrier*, L'angiolupoide. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1913, S. 1. — *Brocq*, Précis-Atlas de pratique dermatologique. 1921. — *Jeanselme* et *Burnier*, Demonstr. Presse méd. **22**, 219. 1921. — *Altmann*, Zur Kenntnis der B.-Erkrankung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **135**. — *Bering*, Zur Kenntnis des B.-Sarkoids. Dermatol. Zeitschr. **17**. — *Bittdorf* und *Kuznitzky*, B.-Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. Münch. med. Wochenschr. 1915, H. 40. — *Bloch*, Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **119**. — *Boeck*, Weitere Beobachtungen über das multiple benigne Sarkoid der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., Festschr. f. Kaposi. — *Boeck*, Fortgesetzte Untersuchungen über das multiple benigne Sarkoid. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **73**. — *Boeck*, Nochmals zur Klinik und Stellung des benignen Miliarlupoids. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **121**. — *Bruhns* und *Alexander*, Zur Kenntnis des Lupus pernio und des B.-Sarkoides. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **127**. — *Brunsgaard*, Sur la sarcoide de Boeck. (Forhandlinger ved Nordisk dermatol. Forenings. 1919.) — *Civatte* et *P. Vigne*, A propos du traitement de la sarcoide de Boeck-Darier. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1920, S. 5. — *Darier*, Précis de dermatologie. 1918. — *Föns*, Die Fokalreaktion nach der Tuberkulininjektion beim Lupus vulg. Dermatol. Zeitschr. **24**. — *Gans*, Über Lupus pernio und seine Beziehungen zum Sarkoid Boeck. Dermatol. Zeitschr. **33**. — *Gans* und *E. Gerhard Dressel*, Über Beziehungen zwischen Blastomykose und Tuberkulose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **130**. — *Grütz* und *Hornemann*, Beiträge zur Klinik und Histologie des Granuloma annulare. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **136**. — *Habermann*, B.-Sarkoid bei nachgewiesener Tuberkulose. Niederrh. Gesellsch. Dtsch. med. Wochenschr. **50**. 1916. — *Hoffmann*, Tuberkuloseähnliche Gewebsveränderungen bei Syphilis, Lepra und Sporotrichosis. Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1564. — *Hoffmann*, B.-Lupoid mit Iridocyolitis, Septum ulcus und Nebenhodenerkrankung. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, 26. Beih. — *Hussen, van*, Ein Beitrag zur Kenntnis des B.-Miliarlupoids und seiner Beziehungen zur Erkrankung anderer Organe. Dermatol. Zeitschr. **28**, H. 1. 1919. — *Jadassohn*, Tuberkulide. Dtsch. dermatol. Ges., IX. Kongr. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **119**, 1. T. — *Jadassohn*, Einige Erfahrungen über lokale Reaktionen mit Moroscher Tuberkulinsalbe bei Hauttuberkulose und Tuberkuliden. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **113**. — *Jesionek*, Biologie der gesunden und kranken Haut. — *Kreibich* und *Kraus*, Beiträge zur Kenntnis des benignen B.-Miliarlupoids. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. — *Kyrle*, Über eigentümliche histologische Bilder bei Hauttuberkulose und deren Beziehung zum benignen Sarkoid. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **100**. — *Kyrle*, Über die tuberkuloiden Gewebsstrukturen der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **125**. — *Kyrle*, Die Anfangsstadien des B.-Lupoids; Beiträge zur Frage der tuberkulösen Ätiologie dieser Dermatose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **131**. — *Lewandowsky*, Tuberkulose-Immunität und Tuberkulide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **123**. — *Lewandowsky*, Zur Kenntnis des B.-Sarkoids. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **135**. — *Lutz*, Zur Kenntnis des B.-Miliarlupoids. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **126**. — *Much*, Die Lösung des Tuberkulinrätsels. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **131**. — *Nobl*, Das benigne Miliarlupoid in seinen Beziehungen zum indurativen Erythem. Dermatol. Zeitschr. **27**.



— *Plancherel,* Beitrag zur Lehre vom B.-Sarkoid. Dermatol. Zeitschr. **21.** — *Ruete,* Beiträge zur Frage der Tuberkulide und des Lupus eryth. Dermatol. Zeitschr. **23.** — *Stetter,* Beitrag zur Kenntnis des Granuloma annulare. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **132.** — *Stümpke,* B.-Sarkoid bei ausgedehnter allgemeiner Tuberkulose. Dermatol. Zeitschr. **20.** — *Stokes,* Erythema nodosum and Tuberculosis. Arch. of dermatol. a. syphil. **3,** Nr. 1. — *Unna,* Ein typischer Fall von B.-Krankheit, Sarkoid (Miliarlupoid) Boecks, großknotige und infiltrierende Form. Dermatol. Wochenschr. **55.** — *Volk,* Ätiologie und Pathogenese der Tuberkulide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **133.** — *Weinberger,* B.-Miliarlupoid und Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1821. — *Wolf-Eisner,* Die histiogene und humorale Tuberkuloseimmunität. — *Wichmann,* Die Diagnose der Hauttuberkulose durch Vergleichung der im Krankheitsherde und der Normalhaut angestellten Intracutaninjektionen. Dermatol. Wochenschr. **65.** 1917. — *Wolfheim,* Granuloma multiplex benignum. Iconographie derm. 1912. — *Martenstein,* Wirkung des Serums von Sarkoid-Boeck- und Lupus pernio-Kranken auf Tuberkulin. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **136,** 2.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien [Vorstand Hofrat Prof. Dr. *G. Riehl*].)

Die Soormykose der Haut.

Von

Dr. **L. Kumer,**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

Der Soorpilz gehört zu den ersten Mikroorganismen, die vor 80 Jahren mit Hilfe der damals neuen optischen Hilfsinstrumente gefunden wurden. Noch viele Jahrhunderte älter ist die Kenntnis des Mundsoors, ja es schwebte, wie aus dem Namen Schwämmchen zu ersehen ist, schon in der vormikroskopischen Zeit die Vermutung vor, daß diese wohlumschriebene Erkrankung der Mundschleimhaut durch einen Pilz bedingt sei. Der Soor ist als ausgesprochener Schleimhautparasit bekannt, außer in der Mundhöhle ruft er auch ab und zu in der Vagina, an den Tonsillen, in Nase, Kehlkopf und Oesophagus, in der Urethra und Blase Krankheitserscheinungen hervor. In seltenen Ausnahmefällen kann dieser sonst so harmlose Pilz auch die Schleimhaut durchwachsen, in die Blutgefäße eindringen, und zur generalisierten Soormykose, zu einer schweren Erkrankung, die meist tödlich endet, Veranlassung geben.

Es ist eine Errungenschaft der letzten Jahrzehnte, den Soorpilz mit einer ganzen Reihe von Veränderungen der Haut in Zusammenhang gebracht zu haben und zu den bereits bekannten Mykosen, wie Trichophytie, Favus usw., eine neue hinzugefügt zu haben, die vielleicht nicht so häufig wie obgenannte Erkrankungen auftritt, dafür in ihren klinischen Bildern sehr formenreich ist. Die bisherigen Veröffentlichungen betreffen nur Teilbilder dieser ätiologisch einheitlichen Mykose, nur *Kaufmann-Wolf* faßt 3 Formen dieser Erkrankung zusammen. Seit dieser Arbeit sind nun eine ganze Reihe neuer Lokalisationen dieser Dermatose unter den verschiedensten Namen bekanntgegeben worden, und da eine Beurteilung der Soormykose nur durch die Zusammenfassung aller Teilbilder gegeben werden kann, sollen in folgendem auf Grund der Literatur und zahlreicher eigener den Jahren 1918—1921 entstammenden Beobachtungen die einzelnen Krankheitsbilder zueinander verglichen, ihre Differentialdiagnose erörtert und zugleich ver-



sucht werden, an Stelle der Unmenge der jetzt gebräuchlichen verschiedenen Namen für die durch den Soorpilz hervorgerufenen Hautkrankheiten Einheitlichkeit treten zu lassen.

Die Soormykose der Säuglinge (*Ibrahim*). *Erythema mycoticum infantile* (*Beck*).

Die Erkrankung wurde 1910 von *Beck* in Budapest und 1911 unabhängig davon von *Ibrahim* in München beschrieben, hat aber bis heute nicht die Beobachtung gefunden, die der relativen Häufigkeit ihres Auftretens entsprechen würde; denn außer einer weiteren Veröffentlichung *Becks* aus dem Jahre 1915 und einer mehr referierenden Arbeit *Kaufmann-Wolfs* 1915, findet man sie nur sehr selten gelegentlich von Demonstrationen erwähnt, so unter anderen von *Schramek* in der Wiener dermatol. Gesellschaft und von *Winternitz* in den ärztlichen Vortragsabenden in Prag. *Beck* und *Ibrahim* gaben von der Dermatose etwas verschiedene Beschreibungen. Während ersterer als Primärefflorescenz ein schuppendes, später zusammenfließendes, scharf gerändertes, und mit einem abstehenden Epithelkragensaum versehenes Erythem ansprach, sah *Ibrahim* Bläschen und Pusteln, doch identifizierte *Beck* in einer späteren Arbeit beide Beschreibungen. Wir hatten Gelegenheit, eine Reihe von Fällen dieser Erkrankung zu beobachten, und nach unseren Erfahrungen haben beide Autoren recht.

In seiner ersten Arbeit betont *Beck*, daß die Säuglingsmykose sich nicht mit Darmkatarrhen zu kombinieren braucht, ja er fand diese Erkrankung bei Kindern, die normale Stühle, ab und zu sogar Neigung zu Verstopfung zeigten; später beschuldigt allerdings derselbe Autor den Verdauungstrakt als Verbreiter der Infektion. Beide Behauptungen schließen einander nicht aus, denn der Soorpilz ist ja ein gelegentlicher Bewohner des Darmkanals auch gesunder Kinder. Wohl kombiniert sich die Säuglingsmykose häufig mit einem Mundsoor, doch auch dies ist nicht immer zutreffend. Unsere eigenen Erfahrungen sprechen dafür, daß die Säuglingsmykose bei ganz gesunden Kindern auftreten kann, sie ist dann auch meist in ihrer reinsten Form zu beobachten. Allerdings ist die Vergesellschaftung von Säuglingsmykose mit Darmkatarrhen oder Mundsoor ein recht häufiges Ereignis.

Die Primärefflorescenz dieser Erkrankung ist ein ganz oberflächlich gelegenes, stecknadelkopfgroßes, schlaffes Bläschen, das sich hier und da zu einer Pustel weiterentwickelt, oder ein linsengroßes, leicht erhabenes, lebhaft rotes Erythem von scheibenförmiger Gestalt, das bald in seinen zentralsten Partien kleinlamellöse Schuppung aufweist. Die Bläschen platzen rasch, es resultiert dann eine gerötete, ihrer Hornschicht beraubte Stelle, die peripher von einem unterminierten weißen Schuppensaum begrenzt wird. Die Erytheme wachsen bis zu kronengroßen Scheiben heran; dementsprechend verhält sich die Schuppung; in den mittleren älteren Partien sind die größeren Schuppen schon zur Abstoßung gelangt und bleiben nur kleine, kleienförmige Auflagerungen als Zeichen der Desquamation, während am Rande der Flecke ein zentral



frei flottierender, weißlicher Hornkragen sich befindet. Diese Einzelherde erreichen nicht über Hellergröße. Die Bläschen wachsen an und für sich nicht, niemals entsteht eine Blase, wohl kommt es vor, daß nach Platzen der Blasendecke die Infektion sich in gleicher Weise wie bei den Erythemen bis zu einem gewissen Grade peripher weiterschiebt. Auch Pusteln sind ab und zu den Krankheitsherden eingestreut. Die Hauptverbreitungsart der Säuglingsmykose geschieht aber meist durch dichte Apposition neuer Efflorescenzen, seien es nun Erytheme oder Bläschen. Wenn letztere vorherrschen, ist die Aussaat besonders dicht.

Auf diese Art entstehen handtellergroße Herde, ja in einzelnen Fällen ist die Haut in noch größerem Umfange diffus erkrankt, der Rand zeigt dann entsprechend dem Entstehen aus Einzelherden polycyclische Begrenzung, die sich gegen die gesunde Haut mit einem scharfen Hornkragen absetzt. In der Nähe dieser größeren Plaques findet man meist innerhalb gesunder Haut einige neue Efflorescenzen und jüngere kleinere Herde, die noch nicht zusammengeflossen sind.

Außer dieser Form der Säuglingsmykose kann ab und zu noch eine andere beobachtet werden, auf die *Kaufmann-Wolf* aufmerksam gemacht hat, und die auch in ihrer Arbeit durch eine gute Abbildung wiedergegeben ist. Man findet wohl Bläschen, Pusteln und Erythembildung, doch sind die Herde größer, stehen mehr isoliert und erinnern in ihrem ganzen Aussehen an einen Herpes tonsurans.

Die Lokalisation bevorzugt die Circumanalgegend, ja man kann den Weg der Infektion feststellen, indem die Erkrankung meist, man möchte sagen, aus dem Anus herauskriecht und von da sich in der Umgebung, ad nates, an den Oberschenkeln, in der Genitalgegend, am Bauche ausbreitet. Die Haut des Stammes, des Halses und selbst jene der Arme kann ab und zu einige Efflorescenzen zeigen oder selbst auch stärker beteiligt sein. Auch die Fußsohlen sind, wie *Ibrahim* feststellte, öfters Sitz der Erkrankung. *Kaufmann-Wolf* macht auf die ab und zu isoliert auftretende Lokalisation an den Handtellern und Interdigitalfalten aufmerksam.

Im Nativpräparat der Schuppen ist der Pilzbefund immer reichlich positiv, auch kulturell wachsen stets Soorpilze. Der Blasen- und Pustelinhalt beherbergt ebenfalls Pilzelemente, doch herrschen hier die Hefeformen vor und sind nur wenige Fäden auffindbar.

Die Behandlung ist eine äußerst einfache. Daß Darmstörungen und ein vorhandener Mundsoor beseitigt werden müssen, versteht sich von selbst. Im übrigen wird man mit Reinhaltung, Bädern, unter Umständen mit leicht schälenden Mitteln bald eine Heilung erzielen können.

Das Krankheitsbild der Säuglingssoormykose ist schon lange bekannt, ja *Jaquet*, der sich mit den in diesem Alter auftretenden Dermatitiden eingehender



beschäftigt, erwähnt in der Pratique dermatologique neben einer gewöhnlichen erythematösen, papulösen, vesiculösen und ulcerösen Form eine „dermite erythématosquameuse“, die wohl, wie auch *Beck* mit Recht hervorhebt, mit der Säuglingsmykose identisch ist. Der Zusammenhang dieser Erkrankungsform mit den Pilzen ist *Jaquet* allerdings entgangen. Wenn es auch zweckentsprechend wäre, sich auf eine nähere Einteilung der im Säuglingsalter so häufigen Dermatitiden zu stützen, um so die Differentialdiagnose dieser Erkrankungen gegen die Soormykose genauer durchzuführen, so erscheint die Sucht *Jaquets*, zu klassifizieren, doch etwas zu weitgehend, und sie fand auch in der deutschen Literatur keine Nachahmung. Alle vier von ihm aufgestellten Dermatitisformen treten oft nebeneinander auf, oder es geht eine in die andere über.

So wird sich die Soormykose am besten von anderen Erkrankungen unterscheiden lassen, wenn man die Symptome der ersteren sich genau vor Augen hält. Trotzdem ist die Diagnose oft nicht leicht und ab und zu nur vermutungsweise zu stellen. Nach der ganzen Lokalisation und dem Vorkommen bei Säuglingen ist es ohne weiteres zu verstehen, daß sich die Mykose häufig mit *Intertrigo* und oberflächlichen *staphylogenen Prozessen* kombiniert. In solchen Fällen ist das ursprüngliche Bild der Erkrankung verwischt und man findet nässende, mit weißlichen schmierigen, macerierten Massen bedeckte Herde, denen Pusteln eingelagert sind, und an deren Rand noch für die Säuglingsmykose charakteristische Symptome ab und zu auffindbar sind. In den unterminierten Epidermisschuppen an der Herdbegrenzung lassen sich auch am leichtesten die Pilze nachweisen. In der Umgebung dieser intertriginösen Plaques sieht man meist einige kleine, schuppende, erythematöse Stellen oder Bläschen.

Intertriginöse nässende Veränderungen gehören nicht zum eigentlichen Krankheitsbilde der Säuglingsmykose, und sie sind nur sekundärer Natur, da man eine ganze Anzahl von Fällen beobachten kann, bei denen solches fehlt. Die Mykose selbst gibt keine Veranlassung zum Nässen, sie führt zu trockenen, scharf begrenzten, schuppenden Herden, an deren Rande unterminierte Epidermisschuppen sich befinden.

Die Säuglingsmykose leitet zu einer anderen Erkrankung oder, richtiger gesagt, zu einer anderen Lokalisation der Soormykose über, die wir in 4 Fällen beobachten konnten. Es ist dies die

Soormykose der Mamma.

In der Literatur bringt *Engman* einen hierhergehörigen Fall, der eine 46 jährige Negerin betraf, die an einer Soormykose der Inguinalgegend litt und unterhalb jeder Brust gleichartige, scharf begrenzte, leicht erhabene, entzündlich gerötete Herde aufwies. Die Untersuchung der Schuppen nach Aufquellung in Kalilauge ergab die Anwesenheit von Pilzfäden. Kulturell wuchsen Soorpilze. *Dubreuilh* und *Joulia* erwähnen in einer Arbeit über die Soormykose der Genitalgegend auch die Lokalisation dieser Erkrankung an der Mamma.



Diese Form der Erkrankung ergreift Frauen, die an Hängebrüsten leiden. Von den 4 an unserer Klinik beobachteten Fällen betrafen 2 stillende Mütter, deren Kinder an Mundsoor (eines davon auch an der Säuglingsmykose) litten. Bei der relativen Häufigkeit des Mundsoors und der Seltenheit der Mammamykose ist wohl anzunehmen, daß die Übertragung der Erkrankung vom Kind auf die Mutter erfolgt.

Die Mammasoormykose lokalisiert sich in den Intertrigofalten und befällt nur eine oder beide Brüste. Von hier zieht sich die Erkrankung in Ausläufern auf die nicht aneinanderliegenden Hautpartien der Mamma und der Brust.

Auch bei dieser Form der Mykose sind die Primärefflorescenzen oberflächlich gelegene, bald platzende Bläschen oder linsengroße, wenig erhabene Erytheme, die sich disseminiert anordnen und bis zu kronengroßen Herden auswachsen. Die Hornschichte kommt dann in den zentralen Partien bald zur Abstoßung, peripher bleibt ein freier Schuppensaum bestehen. Durch Apposition dieser Einzelefflorescenzen einerseits und durch peripheres Wachstum der kleinen Herde entstehen girlandenartige, polycyclische Begrenzungen. Meist ist die Intertrigofalte diffus ergriffen, der Übergang von kranker zu gesunder Haut ist scharf und entspricht genau den sich berührenden Flächen. Wohl findet man aber auch dann meist einige kleine Herde innerhalb gesunder Haut in der Umgebung der größeren Plaque.

Im Nativpräparate und in der Kultur lassen sich reichlich Pilze nachweisen. Schälenden und desinfizierenden Mitteln wie Ung. sulf. Wilkinsoni wird bei der Behandlung dieser Erkrankung vor Umschlägen der Vorzug zu geben sein. Selbstverständlich ist es, daß Frauen, die davon ergriffen sind, das Stillen ihres Kindes aufgeben müssen.

Das klinische Bild der Mammasoormykose ähnelt sehr jenem des *Ekzema intertrigo*. Festzuhalten ist, daß die Begrenzung der Herde der Mykose scharf ist, daß ein langsames Abklingen der Hautveränderungen an den Randpartien — wie es beim Ekzem oft üblich ist — hier fehlt, und daß sich leicht genügend Schuppenmaterial zur Untersuchung gewinnen läßt, während bei einer reinen Intertrigo eine glatte, glänzende sezernierende Fläche vorliegt. Auch bei dieser Lokalisation der Soormykose ist darauf zu achten, daß die Begrenzung der einzelnen Herde eine scharfe ist, das Nässen nicht zum Bilde der Erkrankung gehört. Ab und zu kombiniert sich die Mykose mit einer Dermatitis, d. h. die Pilzerkrankung gibt den Reiz ab zum Entstehen einer an dieser Lokalisation bei Hängebrüsten ja so häufigen Intertrigo. In solchen Fällen ist die Haut der ganzen Mammafalte lebhaft rot, nässend, mit weißlichen und grauen, übelriechenden, schmierigen Massen und macerierten Schuppen bedeckt. Die Differentialdiagnose kann dann meist erst mit Hilfe des Mikroskops gestellt werden. Immerhin lassen sich bei der



Soormykose gewöhnlich außerhalb des Bereiches der Intertrigo einzelne verstreute Efflorescenzen auffinden.

Bei den intertriginösen Erkrankungen auf Grundlage eines *Diabetes* konnten wir keine Pilze nachweisen. In einem Falle war auch die Mamilla ergriffen, doch hatte es den Anschein, als ob an dieser Stelle staphylogene Prozesse die Hauptrolle spielen würden, klinisch imponierte das Krankheitsbild an dieser Lokalisation als Ekzem, wie man es in der Lactationsperiode und nach Scabiesbehandlung oft zu sehen bekommt. Im Nativpräparat ließen sich an der Mamilla keine Pilzfäden nachweisen.

Die Krankengeschichten der beobachteten Fälle sollen kurz verzeichnet werden:

1. 50jährige Frau.

Status praesens: An der rechten Brust, genau entsprechend den Berührungsflächen der herabhängenden Mamma mit der Rippenhaut, findet sich eine handgroße Hautveränderung, die in Rötung und oberflächlicher Schuppung besteht. Die Hornschichte ist größtenteils zur Abstoßung gelangt und läßt sich am Rande in Form freistehender weißer Schuppen noch nachweisen. Im Zentrum des Herdes ist die Haut zigarettenpapierartig fältelbar, glänzend und fleischrot. Die Begrenzung der Hautveränderung ist scharf, in der Umgebung der großen Plaque liegen einige kleinere Efflorescenzen desselben Typus mit einem randständigen Epithelsaum. Keine Nässen.

Pilzbefund: Im Nativpräparat Mycelfäden und maulbeerartige Häufchen von Hefezellen. Kultur: Soorkolonien.

2. 46jährige Frau.

Status praesens: In der linken Mammafurche entsprechend den Berührungsflächen eine intertriginöse Dermatitis, im Bereiche deren die Haut gerötet, nässend und mit weißlichen macerierten, leicht ablösbaren Schuppen bedeckt ist. Scharfe Begrenzung. Pilzbefund und Kultur wie unter 1.

3. 38jährige Frau.

Anamnese: Vor 4 Monaten Partus, Brustkind. Vor 4 Wochen wurde Pat. wegen Mastitis operiert und mit Umschlägen behandelt. Seit 14 Tagen jetzige Hautveränderungen.

Status praesens: Im unteren inneren Quadranten der rechten Mamma eine Eiter sezernierende Fistel. Leichte Hängebrüste.

Die Haut beider Mammae in ihrer ganzen Ausdehnung diffus gerötet, der oberflächlichsten Epithellagen beraubt, an einzelnen umschriebenen Stellen leicht nässend. Die Entstehung der Veränderungen aus Einzelherden ist besonders am Rande deutlich zu sehen. Die Primärefflorescenz stellt ein hanfkorngroßes Bläschen dar, das sich bald zu einer Pustel umwandelt. Nach Platzen der Decke resultiert ein oberflächlicher Epithelverlust mit weißlichen, zirkulär gestellten, unterminierten Schuppen. Entstehung der Plaques durch peripheres Wachstum der Efflorescenzen und Aufschießen neuer. Pilzbefund und Kultur wie unter 1.

4. 22jährige Frau.

Anamnese: Vor 6 Wochen entbunden, das Kind selbst gestillt. Kind leidet an Mundsoor und der Säuglingssoormykose.

Status praesens: In der Falte zwischen Rippenhaut und Mamma findet sich beiderseits eine intertriginöse Dermatitis, die in Rötung, Schuppung und Nässen der Haut besteht. Jederseits sieht man eine über handtellergroße Plaque, von der aus kleinere, Kronengröße nicht überschreitende, stellenweise auch Pusteln auf-



weisende Herde sich gegen die Mamilla erstrecken. Die größeren davon sind von macerierten, übelriechenden Epidermismassen bedeckt, bei den kleineren findet sich nur trockene Schuppung. Scharfe Begrenzung.

Auch beide Mamillen sind der Sitz von ekzematösen Veränderungen, die mit Nässen einhergehen, wie sie nach Scabiesbehandlung oder in der Lactationsperiode häufig auftreten. Keine Schuppung. Pilzbefund und Kultur wie unter 1. An den Mamillen beiderseits negativ.

Inguinale und anale Soormykose.
Epidermomycosis inguinalis (*Muijs*).
Intertrigo mycosique (*Dubreuilh u. Joulia*).

Wenn auch die gleiche Lokalisation der Soormykose bei Säuglingen schon von *Beck* und *Ibrahim* beschrieben und auch von anderer Seite vielfach beobachtet war, so gebührt doch *Muijs* das Verdienst, darauf aufmerksam gemacht zu haben, daß diese Erkrankung der Genitalgegend auch bei Erwachsenen vorkommt. Am 16. III. 1916 berichtet dieser Autor in der Niederl. Vereinigung für Dermatologie über „Endomyces albicans als Ursache einer Epidermomykose" und beschreibt dieselbe 1918 an der Hand von 10 beobachteten Fällen ausführlich. In dem 1916 erschienenen Bull. de la Soc. franç. de Derm. et Syphil. sind 2 hierhergehörige Fälle von *Hudelo* und *Montlaur* verzeichnet, die sie im Jahre 1914 in der französischen dermatologischen Gesellschaft vorgestellt haben. Der eine Patient litt gleichzeitig an einer interdigitalen Soormykose.

Auch *Bloch* stellt im selben Jahre unter dem Titel „Oidiomykosis der Haut bei Diabetes" eine 71jährige Frau vor, die bei bestehender Zuckerharnruhr eine ausgesprochene Soormykose der Genitalgegend darbot, und hebt die Identität der gewonnenen Kultur mit Soor hervor. In Unkenntnis der somit schon ziemlich zahlreichen Beobachtungen und auch der weit zurückliegenden Arbeiten *Becks* und *Ibrahims* sprechen *Dubreuilh* und *Joulia* 1921 in der französischen dermatologischen Gesellschaft über die gleiche Erkrankung unter dem Titel: „De l'intertrigo mycosique — une nouvelle forme d'épidermophytie." 1921 berichtet auch *Petges* in der französischen dermatologischen Gesellschaft über „L'eczema mycosique", das er an 26 Fällen, zumeist Soldaten in der Front, beobachten konnte. Da aber seine Beschreibung im klinischen Bilde von den hier festgelegten Beobachtungen in manchem abweicht, und der Autor kulturell einen dem Epidermophyton ing. nahestehenden Pilz züchtete, sind seine Fälle, so interessant sie sein mögen, hier nicht zu verwerten.

Unabhängig davon beobachtete *Engman* in Amerika dieselbe Pilzaffektion bei einer 46jährigen Negerin, die gleiche Herde auch in der Intertrigofurche unterhalb beider Mammae aufwies. Derselbe Autor reproduziert auch eine Photographie davon. Ferner beschreibt *Stäheli* einen Mann, der an einer pustulösen Dermatitis der Genitalgegend, Analfalte und angrenzenden Oberschenkelpartien litt, mit demselben Pilzvorkommen wie die anderen oben erwähnten Fälle.

Die Kranken Muijs waren größtenteils Spitalspatienten, die sich am Krankensaale infiziert hatten. Auch beobachtete derselbe Autor ein Ehepaar, das an der Soormykose der Genitalgegend litt, und zwar war die Infektion von der Frau (Vaginalsoor?) auf den Mann übertragen worden. Das Leiden scheint nicht allzu häufig zu sein, denn obwohl wir 2 Jahre hindurch auf hierhergehörige Fälle achten, konnten wir unter unserem reichen Krankenmaterial nur wenige ausfindig machen.



Die Mykose lokalisiert sich in der Genitocruralfurche, an der Vulva, am Penis (Praeputium und Glans), am Scrotum, in der Analgegend und an den angrenzenden Partien der Oberschenkel. Die Primärefflorescenzen sind erythematöse, bald schuppende und peripher auswachsende Flecke oder Bläschen, die sich ab und zu in Pusteln umwandeln. In einzelnen Fällen (*Stäheli*) können letztere Efflorescenzen überwiegen Durch peripheres Weiterschreiten und durch Apposition neuer Efflorescenzen entstehen größere Herde mit polycyclischer Begrenzung, die sich mit einem unterminierten Schuppensaum von der normalen Haut abheben. Die Hornschichte gelangt zur Abstoßung, und man sieht dann trockene, gerötete Hautpartien, denen ab und zu Pusteln eingelagert sind; dies ist eine an die Säuglingsmykose erinnernde Form der Erkrankung, man kann aber auch eine andere, den Typus der interdigitalen Mykose zeigende Art feststellen, bei der verhältnismäßig dicke, membranartig gequollene, weißliche Epidermismassen einem lebhaft geröteten, ab und zu leicht nässenden Grunde aufliegen. Ein oft recht lästiges Jucken begleitet besonders letztere Art der Krankheitserscheinungen.

Dieser membranartige Typus der Soormykose findet sich vor allem an Stellen, die der stärksten Maceration ausgesetzt sind, also im innersten Winkel der Genitocruralfurche und in der Analgegend am Übergange in die Schleimhaut. Daran schließt sich gegen den Rand des Herdes die erythematöse, versiculöse oder pustulöse Form an.

Die Erkrankung ergreift entweder alle oben genannten Hautstellen oder tritt nur im beschränkten Umfange, z. B. allein in der Analfalte auf.

Im Nativpräparat finden sich reichlich Pilzfäden; Kultur positiv.

Die Behandlung besteht in Schälmethoden.

Eine Verwechslung mit *Erythrasma* ist nicht leicht möglich, da, ganz abgesehen vom einförmigen klinischen Bilde, dieser Dermatose keine Entzündungserscheinungen zukommen. Auch vom *Ekzema marginatum Hebrae* wird sich die oben beschriebene Mykose durch die ganze Anordnung, durch das Fehlen eines wallartigen Randes und den Mangel der zentralen Ausheilungszeichen unterscheiden lassen.

Sehr schwierig kann sich die Differentialdiagnose gegen ein reines *Ekzema intertrigo* gestalten, da sich ja beide Erkrankungen oftmals vergesellschaften. Ein Symptom läßt selten im Stiche: bei der Soormykose wuchern die Pilze in der Hornschichte, sie ist gelockert, und es gelingt leicht, Schuppenmaterial zu Untersuchungszwecken zu gewinnen, bei der Intertrigo liegt eine glatte nässende Fläche zutage, die wohl oft mit schmierigen Massen bedeckt ist, aber ohne abziehbare Hornschichte. Die intertriginösen Ekzeme finden sich vielfach bei Diabetespatienten und niemals konnten wir in solchen Fällen Pilze nachweisen. Doch kommt die Mykose auch bei Zuckerkranken vor, denn *Bloch* berichtet über einen solchen Fall. In Differentialdiagnose

kommen auch, besonders gegen die membranartige Form der Soormykose, die in der Anal- und Genitocruralfurche so häufigen *chronischen Ekzeme*. Sie gehen mit einer pachydermieartigen Verdickung der Cutis und vielfach mit hyperkeratotischen Auflagerungen, die oberflächlich maceriert und rhagadisiert sein können, einher und unterscheiden sich schon dadurch von der Soormykose. Auch hier gilt das Vorhergesagte. Bei der Soormykose: eine leicht abziehbare Hornschichte, beim Ekzem läßt sich selbe nur mit Gewalt in Brocken von der Unterlage wegreißen. Einige eigene Fälle sollen kurz beschrieben werden:

1. 37 jährige Frau, seit 4 Wochen erkrankt.

Status praesens: In der Genitocruralfurche beiderseits und von dort übergreifend gegen Labia majora und Oberschenkel je ein kleinhandtellergroßer, im allgemeinen runder Herd, im Bereiche dessen die Hornschichte zur Abstoßung gelangt ist. Die Haut ist leicht gerötet, am polycyclisch begrenzten Rande der erkrankten Partie ist ein frei flottierender Schuppensaum wahrzunehmen. Kein Nässen. Zwei linsengroße, gerötete, leicht schuppende Stellen außerhalb der oben beschriebenen Herde am linken Labium majus.

Pilzbefund und Kultur reichlich positiv.

2. 42 jährige Frau, seit 5 Wochen erkrankt.

Status praesens: In der Genitocruralfurche beiderseits und von hier sich gegen Labia majora, Oberschenkel und Perineum hinziehend, ist die Haut beiderseits gerötet, die Hornschicht ist teils zur Abstoßung gelangt, teils bedeckt sie als macerierte, weißliche Lamelle das darunterliegende, leicht nässende Rete Malpighi. Die erkrankte Stelle ist beiderseits über handgroß, am Rande der ergriffenen Haut sind weißliche Schuppen abgelöst. In den diffus erkrankten Partien finden sich einzelne Pusteln eingelagert, auch sieht man in der Umgebung dieser Herde innerhalb gesunder Haut einige linsengroße, gerötete, schuppende Stellen.

Pilzbefund und Kultur wie bei 1.

3. 56 jähriger Mann.

Anamnese: Vor 2 Jahren litt der Patient, wie er erzählt, an derselben Erkrankung in der Analfalte. Sie währte beiläufig 4 Wochen und wurde mit Umschlägen und Salben behandelt; vollkommene Heilung. Der jetzige Zustand besteht seit 3 Wochen.

Status praesens: In beiden Genitocruralfurchen je ein handtellergroßer Herd eines Erythrasmas. Sitz der Veränderungen ist die ganze Analfalte, beginnend von der Mastdarmöffnung bis zu jenen Hautpartien, die bei stehender Haltung des Patienten sich berühren. Die Erkrankung besteht in einer diffusen Rötung der Haut in den entsprechenden Flächen, die Hornschicht liegt in weißlichen, gequollenen Brocken und in großen Fetzen der erkrankten Partie auf, läßt sich mit einem Instrument leicht entfernen. Wenn man genauer zusieht, hat es den Anschein, als ob die ganze Affektion aus lauter Bläschen und Pusteln, die äußerst kurzlebig waren, entstanden ist, und in der Umgebung der diffus erkrankten Partie findet man noch einzelne solche stecknadelkopfgroße follikulär gestellte Efflorescenzen und innerhalb der erkrankten Plaque kleinere Partien, an denen die polycyclische Umgrenzung der abgestoßenen Hornmassen deutlich die Art der Entstehung dokumentiert.

Am Übergang zwischen Analschleimhaut und Haut sieht man die Hornschicht in größerer Ausdehnung zirkulär weißlich gequollen, verdickt und unter ihr einen



entzündlich geröteten Untergrund durchschimmern. In der nächsten Umgebung dieser diffus erkrankten Fläche finden sich vereinzelte stecknadelkopfgroße, follikulär gestellte Pusteln innerhalb gesunder Haut. Die Erkrankung juckt heftig.

Pilzbefund und Kultur wie bei 1.

Interdigitale Soormykose (*Kaufmann-Wolf*).
Erosio interdigitalis blastomycetica (*Fabry*).

In der Sitzung der Berliner dermatologischen Gesellschaft vom 9. VI. 1914 demonstrierte *Kaufmann-Wolf*, fußend auf 30 im Laufe der letzten 18 Monate gemachte Beobachtungen, die ersten 2 Fälle dieser Mykose. Im selben Jahre konnten *Gougerot* und *Gancea* einen und *Hudelo* und *Montlaur* 3 hierher gehörige Kranke der Soc. franç. de Derm. et de Syphil. zeigen, ebenfalls unter Hervorhebung des eigenartigen Pilzbefundes. Auch *E. Hoffmann* berichtet über 4 Fälle dieser Dermatose, 3 davon kamen in einer Familie zur Beobachtung, worauf der Autor besonders hinweist. Während die ersten Beschreiber den Soor — oder zumindest einen dieser Gruppe zugehörigen Pilz — als Erreger ansprechen, drückt sich *E. Hoffmann*, der auch in 3 von den 4 Fällen sooränhliche Kulturen erhielt, vorsichtiger aus, und will die Frage, ob diese Mikroorganismen mit der Erkrankung in ätiologischem Zusammenhang stehen, oder ob sie sich erst sekundär auf Grundlage einer Trichophytie angesiedelt haben, vorerst nicht entscheiden. Eine Reihe weiterer Mitteilungen über das gleiche Krankheitsbild stammt aus der Hautklinik des Dortmunder städt. Krankenhauses von *Fabry*, *Berendsen* und *Stickel*. Soviel aus diesen Arbeiten zu ersehen ist, haben diese Autoren die Schuppen nicht im Nativpräparat untersucht, sondern sich nur mit Ausstrichen des Sekretes begnügt, in welchem sie natürlich keine Pilzfäden fanden.

An der Klinik *Riehl* konnten wir in den letzten 3 Jahren gegen 100 Fälle dieser Erkrankung beobachten.

Kinder, mit Ausnahme von Säuglingen, scheinen von der Interdigitalsoormykose nicht ergriffen zu werden. Auch bei Männern kommt selbe nur ganz ausnahmsweise zur Beobachtung. Das überwiegende Kontingent stellen Frauen der verschiedensten Lebensalter; der Beruf scheint insofern eine Rolle zu spielen, als man überaus häufig diese Erkrankung bei Küchenbediensteten und Frauen, die häuslicher Beschäftigung nachgehen, vorfindet. *Stickel* beschuldigt die Seifenlauge als prädisponierendes Agens. Hyperhidrosis ist bei der Interdigitalmykose nur selten anzutreffen und bildet keine Voraussetzung für das Zustandekommen der Mykose.

Kaufmann-Wolf beschreibt diese Erkrankung (gekürzt): „Das Initialsymptom ist ein Bläschen, bzw. eine Bläschengruppe in einem Interdigitalraum. Die Bläschendecke reißt bald ein, und es entsteht folgendes Krankheitsbild: Die Haut des Interdigitalraumes, im Anfang nur die Interdigitalfalte, erscheint gequollen und bläulich weiß verfärbt. Mit dieser membranartig auflagerndern obersten Epidermisschichte kontrastiert die darunter zum Vorschein kommende, häufig blutrote, an rohes Fleisch erinnernde, zarte Epidermis. Am Rande lassen sich meist bis stecknadelkopfgroße Bläschen nachweisen. Die Begrenzung



der Affektion zeigt eine deutliche Schuppung. Die Vergrößerung des Krankheitsbildes erfolgt durch Flächenwachstum, durch Weiterkriechen. Es besteht die Neigung, den Interdigitalraum nicht zu überschreiten, die Überwanderung von einem zum anderen Zwischenfingerraum erfolgt palmarwärts längs der Furche des Metacarpophalangealgelenks durch kontinuierliches Fortkriechen der Affektion."

Die Mykose lokalisiert sich viel häufiger an den Interdigitalfalten der Hände, als an jenen der Füße. Im ersteren Falle ist im Beginne nur die Falte befallen, meist greift wohl die Erkrankung in einem Zuge auf die Haut der Seitenflächen der ersten Phalangen über, und zwar sind die Veränderungen proximal am breitesten und verschmälern sich distalwärts und bilden so die Gestalt eines gotischen Bogens. Ausnahmsweise erstreckt sich die Affektion auch auf die Haut der Seitenteile der 2. Phalangen.

Wie schon *Kaufmann-Wolf* hervorhebt, ist an den Händen der 3. Zwischenfingerraum am häufigsten ergriffen, niemals der 1., was wohl mit der Exkursionsfähigkeit der begrenzenden Finger in ursächlichem Zusammenhange stehen dürfte. An den Füßen findet man die Erkrankung in allen Interdigitalräumen, auch erstrecken sich die Veränderungen hier meist bis zu den Zehenspitzen und ergreifen die aneinanderliegenden Hautflächen gänzlich.

Die Mykose ist vollkommen gutartig, greift nie in die Tiefe, bleibt stets auf die Interdigitalräume beschränkt und ist nur durch intensives Jucken den Patienten lästig. In allen Fällen konnten wir uns von der Anwesenheit von Soorfäden in den Schuppen und Epidermispartikelchen überzeugen. Auch die Kultur war stets positiv.

Die Kenntnis dieses Krankheitsbildes ist insofern wichtig, als bei unsachlicher Behandlung das Leiden äußerst hartnäckig sein kann, ja manchmal besteht es bis zu 10 Jahren. Auch treten Rezidive öfters auf. Als die geeignetste Behandlungsmethode erweist sich Schälung und Desinfektion; besonderer Beliebtheit erfreut sich mit Recht verdünnte Jodtinktur. Uns leistete Ung. sulfur. Wilkinsoni durch 6—8 Tage, dann 1—2 proz. Jodspiritus wertvolle Dienste, und man erreicht auf solche Weise in Tagen bis Wochen sichere Heilung.

Die Diagnose der interdigitalen Soormykose ist im allgemeinen nicht schwer zu stellen. Die Beschränkung der Erkrankung ausschließlich auf die Interdigitalräume oder Falten, das Bild der oberflächlichen fleischfarbigen Erosion, der gequollene weißliche Epidermisreste aufliegen, ist so charakteristisch, daß man meist ohne weiteres auf die Anwesenheit des Soorpilzes Schlüsse ziehen kann. Natürlich gibt es Fälle, bei denen das Mikroskop zu Rate gezogen werden muß. Die *Trichophytie*, die ja öfters an der gleichen Lokalisation zur Beobachtung gelangt, kennt keine Grenzen am Rande der Interdigitalräume, sie greift

8*



in ihrer scheibenförmigen Ausbreitung auch auf den Handrücken über und wird nur in Ausnahmefällen das Bild einer Erosion zeigen. Sind mehrere Interdigitalräume von der Soormykose ergriffen, ist die Differentialdiagnose gegen Trichophytie um so einfacher.

Schwieriger wird sich die Abtrennung gegen *dyshidrotische Ekzeme* gestalten. Letztere können wirklich sehr ähnliche Krankheitsbilder zeigen; immerhin gibt es Merkmale, die für die eine oder die andere Affektion sprechen. An den Händen findet man bei dyshidrotischen Ekzemen, die sich in den Interdigitalräumen lokalisieren, stärkeres Nässen, das selbst zu Krustenbildung an der Begrenzung der Interdigitalräume führen kann, also ein Symptom, das bei der Soormykose in dem Maße nicht ausgeprägt ist. Die Bläschen der dyshidrotischen Ekzeme liegen tiefer, sind größer und nicht so kurzlebig wie jene, die wir ab und zu bei der Soormykose zu Gesicht bekommen. Auch sind die Bläschen der Cheiropompholix meist nicht auf die Interdigitalräume beschränkt, sondern greifen auch auf das Dorsum über und ziehen sich auch an den seitlichen Partien der Fingerhaut bis gegen die Fingerspitze zu, ein Vorkommnis, das bei der Soormykose nicht zu beobachten ist. Dyshidrotische Ekzeme beginnen auch durch disseminierte Aussaat von Einzelefflorescenzen, denen im weiteren Verlauf kein peripheres Wachstum zukommt. Am schwierigsten ist die Abgrenzung gegen andere Erkrankungen, wenn sich die Soormykose ausschließlich an den Füßen lokalisiert. Während an den Händen die gestellte Diagnose durch die mikroskopische Untersuchung immer verifiziert wurde, können sich dyshidrotische Ekzeme und Soormykose in den Interdigitalräumen der Zehen so ähnlich sehen, daß man ab und zu ohne Pilzuntersuchung die bestimmte Diagnose nicht stellen kann.

Außer den oben beschriebenen Krankheitsbildern kann der Soorpilz unter ganz bestimmten äußeren Bedingungen Veränderungen hervorrufen an Stellen der Haut, die unter normalen Verhältnissen von der Soormykose nicht ergriffen werden. Die dazu erforderlichen Umstände sind meist feuchte Wärme in Form von Umschlägen, wie sie ja so häufig bei der Therapie der verschiedensten Leiden angewendet werden.

Soormykose nach Umschlägen.

In der Literatur findet sich ein Fall erwähnt, den *Miescher* in der Schweiz. dermatologischen Gesellschaft 1920 vorgestellt hat, bei dem allerdings von vorhergegangenen Umschlägen nichts erwähnt ist, doch trat auf solche ein Rezidiv auf. *Stäheli* beschreibt diesen und einen zweiten ausführlich. Der erste betraf eine Sklerodermiekranke, bei der sich eine pustulöse Dermatitis des Fußes entwickelte, der zweite einen Mann, bei dem sich im Gefolge von Umschlägen eine nässende Dermatitis beider Unterschenkel einstellte, an deren Rändern zahlreiche stecknadelkopfgroße Bläschen sich befanden. Der Pilz- und Kulturbefund war bei



beiden Pat. positiv, über die angestellten Infektionsversuche soll an anderer Stelle die Rede sein. Ferner beschreiben *Tanner* und *Feuer* als Soorinfektion der Haut eine Erkrankung, die sie bei einem Patienten beobachten konnten. Seit 3 Jahren bestanden mit wechselnder Unterbrechung pustulöse Efflorescenzen am Daumen, die peripher weiterwuchsen und einen Durchmesser von 1 cm erreichten. Ausheilung auf gelbe Präcipitatsalbe, Incision und Röntgen. Aus dem Eiter wurden kulturell Soorpilze gezüchtet.

Dieser letztere Fall ist wohl kaum verwertbar, denn abgesehen vom abweichenden, an Impetigo erinnernden klinischen Bilde fehlt die Untersuchung im Nativpräparat. Das kulturelle Wachstum von Soorpilzen ist, da sie ja auch Bewohner ganz unveränderter Haut sind, nicht genügend, eine Hauterkrankung auf diesen Pilz zurückzuführen.

Nach unseren Beobachtungen treten an den Applikationsstellen der Umschläge auf gesunder oder bereits erkrankter Haut Bläschen auf, die meist in Gruppen, oft herpesartig, angeordnet sind; sie liegen in den oberflächlichsten Schichten, überragen das Niveau der umgebenden Haut nur um weniges und überschreiten selten einen Durchmesser von 2 mm. Meist sind sie von einem nicht sehr ausgedehnten, entzündlich geröteten Hof umgeben. Sehr oft erfolgt die Umwandlung dieser Bläschen in Pusteln, die ebenso wie erstere, kein Größenwachstum mehr zeigen. Ein Zusammenfließen der Einzelefflorescenzen zu mehrkämmerigen Blasen, wie es z. B. bei den verschiedenen Herpesarten der Fall ist, wird bei der Mykose nicht beobachtet. Zieht man die Blasen- oder Pusteldecke ab, resultiert ein lebhaft geröteter, ab und zu leicht nässender, linsengroßer Fleck. Nur an Stellen mit dicker Hornschichte oder im narbigen Gewebe sind die Bläschen und Pusteln tiefer gelegen, sie erscheinen dann als sagokornähnliche Einlagerungen in der Hautebene, und durch die Hornschichte schimmert der weißliche oder gelbliche Inhalt der Bläschen und Pusteln durch.

Dauert das begünstigende Moment — in diesem Falle die Umschläge — an, so erfolgt eine rasche Ausbreitung der Soormykose durch Aufschießen lauter neuer Bläschen und Pusteln, die dann so dicht gestellt sein können, daß innerhalb der ergriffenen Partie nur ganz kleine Hautstellen von der Mykose ausgespart bleiben; schließlich entstehen über handgroße, diffus erkrankte Plaques, die von Bläschen und Pusteln besät sind, aber auch dann konfluieren 2 Primärefflorescenzen nur ausnahmsweise, wohl aber berühren sich die entzündlichen Höfe und fließen ineinander über, so daß die Bläschen und Pusteln in einer gleichmäßigen entzündlich rot gefärbten Hautpartie liegen. Nach einem mehrere Tage dauernden Bestande platzen die Bläschen und Pusteln, ihre Decke trocknet ein, die Entzündungserscheinungen nehmen ab, und es tritt lebhafte Schuppung auf.

Die Haare zeigen keine Veränderungen. Die Soormykose tritt nur an jenen Hautpartien auf, die infolge äußerer Umstände einen günstigen Nährboden bieten, an der Begrenzung der Umschläge z. B. hören die

Krankheitserscheinungen unvermittelt auf, und in der benachbarten. unter normalen Bedingungen gehaltenen Haut findet man keine Ausläufer in Form verstreuter Einzelefflorescenzen.

In den Blasen- und Pusteldecken und in den Schuppen finden sich reichlichst Pilzfäden und Hefeformen. Nicht so regelmäßig ist der Befund in dem unter allen Vorsichtsmaßregeln entnommenen Pusteleiter. *Stäheli* fand in letzterem keine Pilzelemente. Uns ist es gelungen, in einer Reihe von Untersuchungen im Pustelinhalt Hefezellen nachzuweisen. Die Kultur aus dem Eiter und aus Schuppen und Blasendecken ist stets positiv gewesen.

Die erste Forderung der Therapie ist natürlich Beiseiteschaffung der prädisponierenden Ursachen, also der Umschläge. Des weiteren wird eine Schälkur mit Ung. sulf. Wilkinsoni, ja in einzelnen Fällen auch ein reiner Salben-Macerationsverband, die Erkrankung restlos zum Schwinden bringen.

Bezüglich der Differentialdiagnose wäre zu erwähnen, daß jede Bläschen- und Pustelgruppe, die im Gefolge von Umschlägen auftritt, verdächtig ist. Die *staphylogenen Pusteln* sind meist größer und praller gefüllt und wachsen peripher aus, doch wird man häufig die Entscheidung dem Mikroskop überlassen müssen. Eine *Trichophytie*, die ja auch ab und zu nach Umschlägen zur Ausbildung gelangt, kann ein der Soormykose ganz ähnliches Krankheitsbild zeigen. Gegen *Herpes simplex* und *Herpes zoster* läßt sich eine Abtrennung der Soormykose schon durch die Gruppierung der Krankheitserscheinungen und den verschiedenartigen Verlauf finden.

Wir verfügen über 3 Beobachtungen dieser Art.

Krankengeschichten.

Fall 1. L. W., 39jährige Frau.

Anamnese: Die Pat. litt an einer Venenentzündung am rechten Beine, derentwegen sie mit Burowumschlägen behandelt wurde. Im Anschlusse daran traten die jetzigen Hautveränderungen auf, deren Beginn auf 2 Wochen zurückreicht.

Status praesens: Die Hauterkrankung ist auf das Ausdehnungsgebiet der früher stattgehabten Umschläge, auf die rechte untere Extremität, beschränkt und reicht von der Knöchelgegend bis in die Mitte des Oberschenkels und schneidet oben und unten in einer das Bein zirkulär umfassenden Linie ab. Das dargebotene Krankheitsbild besteht in einer pustulösen Dermatitis. Analysiert man die Erscheinungen, so findet man als Primärefflorescenzen in den oberflächlichsten Schichten liegende stecknadelkopfgroße Bläschen, die sich sehr rasch zu Pusteln umwandeln. Beide sind von einem zollbreiten, lebhaft entzündlich geröteten Hof umgeben. Zieht man die Blasen- oder Pusteldecke ab, so folgt meist die Hornschicht über dem ganzen geröteten Hof mit und es bleibt eine im Niveau der gesunden Haut gelegene, durch ihr Farbenkolorit und leichtes Nässen und Bluten hervortretende Stelle zurück. Viele Pusteln sind spontan geplatzt, die Blasendecke ist dann eingetrocknet und liegt als weißliche Schuppe der erkrankten Partie auf. Die Einzelefflorescenzen wachsen bis zu einem gewissen Grade peripher aus,



überschreiten aber niemals Linsengröße. Die Weiterausbreitung der Erkrankung erfolgt durch Aufschießen lauter neuer Einzelefflorescenzen, an den Streckseiten sind nur mehr ganz wenige normale Hautstellen auffindbar. An den Beugeseiten ist die Haut in diffuser Weise befallen, hier sind nur vereinzelte frische Bläschen und Pusteln nachweisbar, die ganze Partie ist gerötet und mit weißlichen und weißgelblichen lamellösen Schuppen bedeckt.

Das Krankheitsbild ist vollkommen einheitlich, es bestehen keine tiefergreifenden Veränderungen, keine Impetigenes, Lymphdrüsen normal, mäßiger Juckreiz.

In den Blasendecken findet man im Nativpräparat massenhaft Pilzfäden. Im steril entnommenen Eiter sind Hefeformen und ab und zu Mycelien nachweisbar, keine anderen Mikroorganismen. Auf Maltoseagar erhält man aus dem steril entnommenen Eiter eine Reinkultur von Soorkolonien. Auch aus den Blasendecken und Schuppen lassen sich auf Agar und Maltoseagar Soorpilze oft als einzige Mikroorganismen züchten.

Eine Schälung mit Ung. sulf. Wilkinsoni bringt in 10 Tagen vollkommene Heilung.

2. J. Tr., 61 jähriger Mann.

Anamnese: Am rechten Handrücken besteht seit einem Jahre eine zentral bereits mit einer glatten Narbe ausgeheilte, peripher weiterschreitende, 5 cm im Durchmesser zählende Plaque von Tuberculosis verrucosa cutis mit zahlreichen intraepidermoidalen Abscessen, aus denen sich auf Druck geblich-brauner Eiter entleert. Die aus anderen Gründen vom Sekret angelegte Kultur ergab neben Staphylokokken und Bakterien verschiedenster Art auch die Anwesenheit von Soorpilzen. Pat. wurde mit warmen Burowumschlägen behandelt, Eine Woche darauf entwickelte sich im Bereich der verabfolgten Umschläge eine pustulöse Dermatitis.

Status praesens: Am rechten Handrücken sowohl in der Narbe nach der ausgeheilten Tuberculosis verrucosa cutis als auch außerhalb dieser Partie in der gesunden Umgebung sieht man 50—60 einzelstehende, hanfkorngroße, gelbe Pusteln, die, auf normaler Haut sitzend, leicht vorspringen, während sie dem narbigen Boden wie eingelagert erscheinen. Eröffnet man letztere, so bleibt ein kugeliger Substanzverlust der Haut zurück. Die Pusteln ziehen sich vom Handgelenk über den Kleinfingerballen gegen den vierten Interdigitalraum zu, sind auch dort an der lateralen Begrenzungsfläche in sechs Exemplaren nachweisbar. Im vierten Interdigitalraum findet sich eine typische interdigitale Soormykose, im dritten zeigt sich dasselbe Krankheitsbild, nur ist es räumlich weniger ausgedehnt.

Im Nativpräparat sind in den Pusteldecken und in den Epidermisfetzen der Interdigitalräume massenhaft Pilzfäden und Sporenhaufen nachweisbar. Aus dem steril entnommenen Pusteleiter lassen sich Soorkolonien in Reinkultur züchten.

Wilkinson bringt in kurzer Zeit Heilung.

3. O. Lö., 26 jähriger Mann.

Anamnese: Wegen Arthritis gonorrhoica des linken Kniegelenkes durch 2 Wochen Burowumschläge.

Status praesens: Im Umkreise der Patella in einem Durchmesser von 10 cm finden sich dichtgestellte, vielfach konfluierende, stecknadelkopfgroße, oberflächliche Pusteln mit einem entzündlich geröteten Hofe. Die meisten sind noch ungeplatzt, nur aus einigen hat sich der Inhalt entleert und es bleiben dann rötliche, leicht erhabene, schuppende Stellen zurück, aus denen man den früheren Pustelcharakter erschließen kann.

6 *Tage später*: Die Umschläge fortgesetzt. Durch Konfluenz und Neuauftreten ist es zu einer diffusen Rötung der Haut in der Umgebung der Patella ge-

kommen. Das Aufschießen von neuen Pusteln erfolgt vielfach in herpesartiger Anordnung.

10 *Tage nach Beginn der Erkrankung*: Von der pustulösen Dermatitis ist die Haut in der Patellargegend in einem Durchmesser von 12 cm ergriffen. Einzelne Pusteln finden sich auch an den seitlichen Partien des Knies. Keine Lymphdrüsenschwellung.

Nativpräparat, Gram: In den Blasendecken massenhaft Pilzfäden. Im Eiter (steril entnommen): Einzelne Hefeformen, keine Pilzfäden. Keine anderen Mikroorganismen.

Kulturell: Schuppen. Maltoseagar: Soorkolonien meist in Reinkultur. Eiter: Agar und Maltoseagar: Reinkultur von Soor.

Therapie: Wilkinson, 8 Tage nach Beendigung der Kur neuer Nachschub von Pusteln. Fortsetzung der Behandlung. Heilung.

Die Wasserbettmykose.
Die Badetrichophytie (*Jakobi*).

Jacobi beschrieb 1907 als erster ein bereits von *Kraepelin* gesehenes Krankheitsbild und *Küster* veröffentlichte die dazu gehörigen bakteriologischen Untersuchungen. Wie *Jakobi* berichtet, wurde die gleiche Erkrankung auch an der *Heidelberger Psychiatrischen Klinik* beobachtet. 1921 hatten wir an der Wasserbettstation der *Klinik Riehl* Gelegenheit, eine Reihe von Fällen dieser Dermatose zu sehen. Zwischen den Beobachtungen *Jakobis* und unseren bestehen einige Differenzen, auf die wir bei der Besprechung der Klinik noch zurückkommen werden.

Nach *Jakobi* ist die Wasserbettmykose eine ständige Begleiterscheinung dieser Therapie und befällt mit wenigen Ausnahmen alle Patienten, die im Dauerbade liegen. Bei uns trat diese Dermatose endemisch auf, während wir jahrelang trotz Daraufachtens keinen hierhergehörigen Fall sahen, erkrankten plötzlich $^2/_3$ der Wasserbettpatienten daran. Nach gründlicher Reinigung und Desinfektion der Station hörte die Mykose wie mit einem Schlage auf. Geschlecht, Alter und Ernährungszustand scheinen keine prädisponierende Rolle zu spielen. Das Wartepersonal infizierte sich niemals.

Die Primärefflorescenzen sind entweder lebhaft rot gefärbte Papeln (*Jakobi* beobachtete nur solche) oder, viel häufiger, stecknadelkopfgroße, oberflächlich gelegene, kurzlebige Bläschen, die infolge Maceration der Blasendecke eine weiße Farbe aufweisen. Diese Efflorescenzen sind disseminiert angeordnet, während aber nach unseren Erfahrungen kein Weiterwachsen der einzelnen Papeln und Bläschen festzustellen ist, sah *Jakobi* durch peripheres Weiterschreiten das Entstehen von Plaques, deren Zentrum lividrot gefärbt war, während randwärts sich ein durch Epidermisauflagerungen weißlich getrübter Ring mit einem hellroten Hof anschloß. Manchmal stehen die Efflorescenzen so dicht, daß eine Hautpartie diffus erkrankt ist.

Die Haut an gewissen Stellen, vor allem solchen, die abwechselnd im Wasser und in der Luft gehalten werden, ist für die Ansiedlung der

Soorpilze besonders prädisponiert und zwar Axillar- und Kniegegend, Handteller und Interdigitalfalten, die Umgebung der Nägel, doch kann die Wasserbettmykose auch andere Hautpartien befallen. Besonders charakteristisch ist die Erkrankung der Handteller, an denen nur Bläschen als Primärefflorescenzen vorkommen; infolge relativer Mächtigkeit der Hornschichte an dieser Stelle sieht man nach Platzen der Bläschen scharf ausgestanzte, oft kugelförmige Substanzverluste, die durch Maceration der Epidermis noch mehr in die Augen springen. In den Zwischenfingerräumen zeigt die Wasserbettmykose das typische Bild einer interdigitalen Soormykose.

In den Blasendecken und Epidermisauflagerungen sind reichlich Pilzfäden und maulbeerartige Häufchen von Hefezellen (vorübergehend nur solche) zu finden.

Die Kultur ergab stets massenhafte Soorkolonien.

Trockenlegung des Patienten bringt raschen Rückgang der Krankheitserscheinungen. Ab und zu sieht man trotz Fortsetzung der Wasserbettbehandlung eine Spontanheilung.

Bezüglich Differentialdiagnose gegen das *Wasserbettekzem* sei auf die Arbeit in Band **136** dieses Archivs verwiesen.

Die Soormykose der Nägel.

Über die Soormykosen der Nägel liegen erst wenige kasuistische Mitteilungen vor, und unter den beschreibenden Autoren herrscht über die Ätiologie keine Übereinstimmung, während die einen den Soorpilz als Erreger der Veränderungen ansehen, ist eine andere Gruppe vorsichtiger und läßt die Frage, ob die Pilze die Erkrankung hervorrufen oder sich nur sekundär ansiedeln, offen.

So veröffentlicht *Forbes* eine als entzündliche Paronychie beginnende und in atrophischen und keratotischen Veränderungen der Nagelplatten endigende, bereits $2^1/_2$ Jahre währende Erkrankung der Fingernägel bei einem $3^1/_2$jährigen Kinde, die sich im Anschluß an einen Mundsoor entwickelt hat. Es gelang ihm, in tieferen Nagelplattenanteilen kulturell Soorpilze nachzuweisen.

Pellier beschreibt eine Nagelerkrankung der Zehen bei einem 54jährigen Mann, die bereits 25 Jahre dauerte. Die Hauptsymptome bestanden in einer gelblichen Verfärbung der undurchsichtigen Nagelplatten, die dann spontan ausfielen, und in hyperkeratotischen Veränderungen. Im Nativpräparate ließen sich spärlich sooräh nliche Pilzfäden und reichliche Hefezellen nachweisen, kulturell wuchs ein Pilz, den *Vuillemin* als nahe verwandt dem Soor anspricht.

Dübendorfer beobachtete bei einer 32jährigen Patientin eine bereits $2^1/_2$ Jahre bestehende entzündliche Paronychie, die mit Schwellung und Rötung des Nagelwalles und Bildung kleiner Absceßchen unterhalb der Nagelplatte einherging. Aus dem Absceßeiter ließen sich Blastomyceten (vermutlich Soorpilze) in Reinkultur züchten, an Hefe erinnernde Gebilde waren auch im histologischen Präparat der Nagelplatte nachweisbar.

Frei berichtet über eine 35jährige Frau, welche an einer universellen Salvarsandermatitis litt, die auch Veränderungen der Nagelplatten im Gefolge brachte; an

mehreren Fingern und Zehen trat akut eine Onychie, bestehend in Eiteransammlungen unterhalb der Nagelplatten, in der Gegend der Lunula auf. Im Eiter ließen sich Soorfäden und Pilze in Hefeform nachweisen, die sich auch in Reinkultur züchten ließen.

Ein Fall *Selenews* ist zu ungenau ausgearbeitet, um darauf näher einzugehen.

Ein weiterer, hierher gehöriger Fall, den wir beobachten konnten, soll hier mitgeteilt werden.

25jährige Frau.

Status praesens: Ergriffen sind links der zweite und dritte, rechts alle Finger. Die Nagelwälle sind nur in geringem Grade gerötet und leicht geschwollen, ihr Rand zeigt seine gewöhnliche Form, und die Schwellung ist keine so hochgradige, daß die feine Fältelung der Haut ganz geschwunden wäre. Man findet Zeichen einer abgelaufenen Eiterung in der Lunulagegend unterhalb der Nagelplatten, die zur Zerstörung des über ihr liegenden Anteiles geführt hat. Jedenfalls ist der dem klinischen Bilde nach an allen Fingern ziemlich gleichzeitig einsetzende Eiterungsprozeß bereits abgelaufen und sind nur mehr die Folgezustände davon wahrnehmbar. Während die vorderen Anteile der Nagelplatten normales Aussehen zeigen, sind die über der Lunula liegenden Partien fehlend, an ihrer Stelle liegt eine Grube, deren Grund von unregelmäßig geformten keratotischen Auflagerungen gebildet wird. Diese grubenartige Vertiefung wird von dem vorderen normalen Anteile der Nagelplatte in geringem Maße überdacht. Am linken Mittelfinger schimmert in der Lunulagegend eine gelbliche Verfärbung durch die Nagelplatte, nach deren Durchbohrung ein Tropfen dickflüssigen Eiters herausquillt.

In abgeschabten Nagelpartikelchen der erkrankten Partie lassen sich im Nativpräparat massenhaft Pilzfäden vom Aussehen des Soors nachweisen. Auch die Kultur auf Maltoseagar gibt reichlich Soorkolonien.

Im Inhalt des oben beschriebenen Abscesses des linken Mittelfingers sind weder mikroskopisch noch kulturell Bakterien und Pilze nachweisbar, allerdings war der Eiter bereits vollkommen eingedickt, die Leukocyten stark verändert.

Beurteilen wir den Fall, so handelt es sich jedenfalls um Folgezustände nach einer Paronychie, die vor Wochen ziemlich gleichzeitig an mehreren Fingern mit einer Eiterung, wahrscheinlich im Nagelfalz, begonnen hat, die dann zu Abscessen unterhalb der Nagelplatte geführt und in weiterer Folge sie zerstört hat. Nach der Eiterentleerung sind die Abscesse mit Ausnahme jenes am linken Mittelfinger ausgeheilt, die Nagelplattendeformität ist ein länger bleibendes Zeichen der stattgehabten Vorgänge. In den Nagelpartikelchen ließen sich reichlich typische Soorfäden und Häufchen hefeartiger ovaler Gebilde nachweisen. Der Eiter der von den keratotischen Massen gedeckten Abscesse erwies sich steril.

Der Beweis, daß Soorpilze die Onychie verursacht haben, ist nicht erbracht, die Patientin kam ja erst zur Beobachtung, als die akuten Erscheinungen bereits abgeklungen waren. Daß in dem einen, noch vorzufindenden Abscesse keine Pilze und überhaupt keine Mikroorganismen nachweisbar waren, ist nicht auffällig, jedenfalls sind die einmal vorhanden gewesenen Keime infolge langen Bestandes des abgeschlossenen Eitersackes bereits zugrunde gegangen.



Immerhin ist das reichliche Vorkommen von Pilzfäden in den veränderten Nagelpartien gewiß auffällig und um so ungewöhnlicher, als wir schon längere Zeit Kontrolluntersuchungen bei anderen Nagelerkrankungen durchführen, ohne daß es uns geglückt wäre, einen ähnlichen Befund zu erheben. Man kann wohl ab und zu selbst in gesunden Nägeln Soorpilze kulturell nachweisen, es ist aber nicht gelungen, im Nativpräparat solche in Fadenform festzustellen.

Es sind nur ganz wenige Fälle von Soormykose der Nägel veröffentlicht worden. Trotz dieses geringen Materials gewinnt man bei der kritischen Sichtung der Arbeiten doch den Eindruck, daß es eine solche Erkrankung gibt. *Dübendorfer* und *Frei* haben ihre Patienten so genau untersucht und hierbei die bei Aufstellung neuer Krankheitsbilder nötige Skepsis gewiß walten lassen. Findet man in einem Absceß, der mit der Außenwelt nicht kommuniziert, als alleinigen Mikroorganismus den Soorpilz, findet man im Gegensatz zu anderen Nagelerkrankungen Pilzfäden in den tieferen Schichten der Nagelplatte, so muß man doch annehmen, daß diese Pilze mit der Erkrankung in ursächlichem Zusammenhange stehen, um so mehr, als das gleichzeitige oder nacheinander Befallenwerden mehrerer Nagelglieder schon allein auf eine infektiöse Ursache hinweist.

Der letzte Beweis, die experimentelle Erzeugung solcher Nagelerkrankungen, ist nicht erbracht, trotzdem ist die Annahme, daß es Soormykosen der Nägel gibt, durch die Beobachtungen *Dübendorfers* und *Freis* berechtigt.

Unser oben beschriebener Fall reiht sich diesen 2 Beschreibungen an. Jedenfalls besteht im klinischen Bilde große Ähnlichkeit mit den Beobachtungen dieser Autoren. Natürlich läßt sich aus einer so geringen Anzahl von Fällen heute noch nicht das klinische Bild der durch Soorpilze bedingten Nagelveränderungen festlegen, dies um so mehr, als der Fall *Forbes* und vor allem jener *Pelliers* ganz abweichende Bilder zeigt. So kann unsere Aufgabe vorläufig nur darin bestehen, die kasuistischen Mitteilungen zu registrieren und durch exakteste Untersuchung jeder einzelnen Beobachtung die Frage: Gibt es überhaupt eine durch Soorpilze bedingte Nagelerkrankung? zur endgültigen Klärung zu bringen.

Im Gegensatz zu diesen akuten Paronychien haben wir, fußend auf 12 Fälle, eine *chronische Form dieser Erkrankung* beschrieben, die so charakteristisch ist, daß sie eine Nagelerkrankung sui generis darstellt. Im Anschluß daran berichtet *Volkmann* über 3 hierhergehörige Fälle, die er bei Krankenschwestern zu sehen bekam.

Diese Paronychie lokalisiert sich an den Fingernägeln von Frauen verschiedensten Alters, deren Beruf vielleicht noch insofern zur Erkrankung prädisponiert, als die meisten mit häuslichen Arbeiten be-



schäftigt sind. In anderen Fällen scheint eine Infektion durch unhygienische Maniküre vorzuliegen.

Die Hauptsymptome bestehen in Rötung und starker polsterartiger Schwellung des Nagelwalles in seinem ganzen Umfange, in Klaffen des Nagelfalzes, gelegentlicher geringgradiger Eitersekretion aus ihm und in Verunstaltung der Nagelplatte in Form von Querriffenbildung und Abhebung der seitlichen Partien am freien Ende mit Bildung keratotischer Massen. Absceßbildung in der Gegend des Nagelwalles kam nur ganz ausnahmsweise zur Beobachtung. Die Nagelplatten selbst bleiben erhalten, nur in einem Falle kam es zur Zersplitterung in Lamellen und Abstoßung größerer Partien. Meist erkranken mehrere Finger hintereinander. Diese Paronychie ist ungemein chronisch, zieht sich Jahre hindurch fort, und die gewöhnlich übliche Therapie hat wenig Erfolg.

In allen 12 Fällen wuchsen kulturell auf Maltoseagar aus den überimpften Nagelpartikelchen und Schuppen des Nagelwalles zahlreiche Soorkolonien.

Im Nativpräparat waren nur in einem Falle Soorfäden zu finden, es handelte sich um eine Patientin, die $^1/_2$ Jahr nach Beginn der Nagelaffektion an einer typischen interdigitalen Soormykose erkrankte.

Seit der ersten Veröffentlichung haben wir 10 weitere hierher gehörige Erkrankungen der Fingernägel beobachtet und genau untersucht, sie fallen durchaus in das oben beschriebene klinische Krankheitsbild. Erwähnenswert wäre, daß sich darunter auch 2 Schwestern befanden, von Beruf Stickerinnen, die zuerst Erkrankte beschuldigt die Maniküre als Ursache. Auch in diesen 10 Fällen waren kulturell reichlich Soorpilze nachweisbar. Bezüglich der Therapie wäre noch zu bemerken, daß *Volkmann* mit grauer Salbe ausgezeichnete Erfolge erzielte, und daß es uns gelungen ist, durch Radium- oder Röntgenbestrahlung in allen Fällen die Erkrankung zum Schwinden zu bringen. Auf die Differentialdiagnose gegen andere Nagelerkrankungen wurde in der ersten Veröffentlichung eingegangen.

Auch die 10 hinzugekommenen Fälle brachten keine endgültige Klärung der Ätiologie. Jedenfalls ließen sich im Gegensatz zu anderen Nagelerkrankungen in *jedem* hierher gehörigen Falle kulturell Soorpilze nachweisen.

Im vorstehenden wurde auf alle Hautkrankheiten eingegangen, bei denen Soorpilze als ständiger Befund zu erheben sind, d. h. bei denen sich kulturell Soorkolonien züchten lassen, und, was noch wichtiger ist, bei denen Mycelfäden und Sporenhaufen in den Schuppen und Epidermispartikelchen der Krankheitsherde nachweisbar sind. Diese Befunde

sind verschieden zu bewerten. Die Züchtung der Pilze aus einem vereinzelten Krankheitsherd sagt natürlich gar nichts, ist doch der Soor als harmloser Saprophyt auf gesunder Haut und ebenso in Krankheitsherden verschiedensten ätiologischen Ursprungs, die sicher nichts mit diesem Pilze zu tun haben, auffindbar. Auch wenn sich bei einer wohlumschriebenen Hauterkrankung in allen Fällen und ständig Soorkolonien züchten lassen, wird man in ihrer ätiologischen Bewertung sehr vorsichtig sein müssen; es ist immer mit der Möglichkeit zu rechnen, daß durch die zugrunde liegende Erkrankung so günstige Bedingungen für die Entwicklung der Pilze geschaffen werden, daß sie sich schrankenlos vermehren, ohne dabei die Rolle eines Saprophyten aufzugeben. Etwas anderes ist es schon mit dem Nachweis von Mycelfäden und Haufen von Hefezellen in Krankheitsprodukten, die ja sicherlich ein Anzeichen für eine üppige Vermehrung der Soorpilze sind. Man könnte einwenden, daß gerade bei günstigen Nährboden- und anderen Wachstumsbedingungen im Reagensglase sich nur Hefeformen und keine Mycelfäden finden. Nun scheinen am lebenden Organismus andere Verhältnisse zu herrschen als bei der künstlichen Züchtung, denn gerade bei Krankheiten, die sicher mit dem Soorpilze zusammenhängen, findet man unter so begünstigenden äußeren Bedingungen, wie es z. B. die Wasserbettbehandlung darstellt, massenhaft Mycelfäden. Und wenn man bei einer wohlcharakterisierten Dermatose in allen Fällen in den Krankheitsprodukten ein Mycelgeflecht nachweisen kann, so ist das mehr als auffällig, es weist doch daraufhin, daß die Hautveränderungen mit den Soorpilzen in ätiologischen Zusammenhang zu bringen sind. Daran ändert auch nichts die Tatsache, daß in dem einen oder anderen Falle sich Pilzfäden bei Hauterkrankungen, die sicher nichts mit Soor zu tun haben, nachweisen lassen. Solche Fälle sind eben vereinzelt, und sie sind als Grundlage zu Schlüssen nur beschränkt zu verwerten.

Bekannt ist überhaupt nur der Fall *Freis*, bei dem dies zutraf. Es ist die vorher erwähnte Patientin, bei der im Gefolge einer Salvarsandermatitis sich eine Nagelerkrankung einstellte, die *Frei* auf Grund eingehendster Untersuchung selbst als Soormykose anspricht. An der Kopfhaut äußerte sich die Salvarsandermatitis in Form eines nässenden Ekzems, das mit von Eiter unterschichteter Krustenbildung einherging und mit feuchten Verbänden behandelt wurde. In diesen Auflagerungen fanden sich nun vereinzelte Mycelfäden und zahlreiche Hefeformen neben vielen anderen Keimen.

Daß Soorpilze, die ja vielfach normalerweise auf gesunder Haut vorkommen, unter so günstigen äußeren Wachstumsbedingungen (Krusten, feuchte Verbände) auch zu Mycelfäden auswachsen können, ohne ihr Saprophytendasein zu ändern, braucht wohl nicht wunder-



zunehmen. Selbstverständlich haben wir zahlreiche Kontrolluntersuchungen bei allen jenen Erkrankungen vorgenommen, die mit den oben beschriebenen Mykosen in Differentialdiagnose kommen. Es waren dies dyshidrotische und intertriginöse Ekzeme, impetiginöse Veränderungen, Paronychien, Psoriasis der Nägel usw. Bei keiner dieser Affektionen waren Pilzelemente im Nativpräparat zu finden.

Leider versagt auch die Analogie mit anderen Pilzen, mit den Trichophytonarten, Favus usw., die normalerweise niemals auf gesunder Haut vorfindbar sind und weitaus stärkere pathogene Eigenschaften besitzen. Finden wir in einem Krankheitsprodukt den Trichophytonpilz, so nehmen wir ohne Bedenken an, daß die Erkrankung auf diesen Erreger zurückzuführen ist. Beim Soorpilz ist dieser Weg ungangbar, denn abgesehen von seiner weiten Verbreitung ist die Pathogenität dieses Mikroorganismus eine viel geringere. Die von ihm erzeugten Krankheitsbilder heilen oftmals spontan oder reagieren äußerst dankbar auf die eingeleitete Therapie, und eine Ansteckung von Mensch zu Mensch dürfte wohl nur zu den seltenen Ausnahmen gehören. Die von den Trichophyton- und Favuspilzen erzeugten Hauterkrankungen sind viel in die Augen springender, viel schwerer und in ihrem klinischen Bilde viel umschriebener als die durch Soor bedingten Dermatosen. Gerade weil der Soorpilz als harmloser Saprophyt so weit verbreitet ist, weil die durch ihn produzierten Krankheitsbilder wenig stürmisch sind und leicht mit anderen Dermatosen verwechselt werden können, ist eine Reihe von Soormykosen erst in den letzten Jahren erforscht worden und herrscht selbst gegen diese noch eine zurückhaltende Skepsis vor. Man sträubt sich unwillkürlich, einem meist harmlosen, weitverbreiteten Saprophyten die Rolle eines Krankheitserregers zuzuerkennen. Mit Unrecht, denn wir kennen ja schon jahrzehntelang Schleimhauterkrankungen, die von ganz demselben Pilze hervorgerufen werden, und für deren Ätiologie wir auch wenig andere Beweise vorbringen können als die ständige Anwesenheit der Pilze in den Krankheitserscheinungen. Die experimentelle Erzeugung eines Schleimhautsoors gelingt auch nur unter besonderen Bedingungen. Und kein Arzt leugnet heute, daß der Mundsoor ein Produkt der Pilze ist. Im Gegensatz zu den meisten anderen Pilzen muß man eben dem Soor zweierlei Rollen zuerkennen, die eines Saprophyten und die eines Krankheitserregers; beide können ineinander übergehen, d. h. nur unter besonders für ihn günstigen Bedingungen ruft der auf normaler Haut lebende Soorpilz Haut- und Schleimhauterkrankungen hervor. Auf diesem, auf Autoinfektion beruhendem Wege scheinen die meisten Soorerkrankungen zustande zu kommen, dafür spricht schon die Lokalisation der Säuglingsmykose in der Umgebung des Anus und die Entstehung einer Pilzerkrankung im Anschluß an verabfolgte Umschläge. Sehr eindeutig konnten wir



diesen Infektionsmodus bei dem vordem beschriebenen Patienten mit Tuberculosis verrucosa cutis verfolgen, bei dem wir, nachdem durch Zufall in den epidermoidalen Abscessen Soorpilze kulturell festgestellt waren, auf verabreichte Burowumschläge eine pustulöse Soordermatitis und eine interdigitale Mykose unter unseren Augen sich entwickeln sahen. Und doch liegen die Verhältnisse nicht so einfach. Wir beobachteten ein *endemisches* Auftreten der Wasserbettmykose, jede Woche erfolgten 1—2 Neuinfektionen, und kaum war die Station gründlich gereinigt, hörte auch die Erkrankung auf. Künstliche Infektionsversuche hatten keinen Erfolg. 2 im Wasserbett liegende schwerkranke Patientinnen, die nebenbei auch an Mundsoor litten, blieben von der Lokalisation der Mykose an der Haut verschont. Es ist schwer, dafür eine Erklärung zu geben. Wie sehr das endemische Auftreten der Wasserbettmykose für eine besondere Pathogenität einzelner Soorstämme spricht, so werden doch die obenerwähnten Vorkommnisse dadurch nicht gelöst.

Die Diagnose der Trichophytie wird durch das Erfassen des klinischen Bildes gestellt und durch den Pilzbefund (Nativpräparat und Kultur) erhärtet. Wir kennen aber auch *biologische Reaktionen*, die uns manchmal recht wertvolle Dienste leisten. Sehen wir nach, wie das Verhältnis dieser Reaktionen zum Soorpilz steht. Das erste Hindernis zum Zustandekommen von Immunitätserscheinungen, die sich biologisch nachweisen lassen, bildet die Eigenart des Soorpilzes, abgesehen von wenigen Ausnahmefällen, immer nur in den obersten Hautschichten zu wuchern und nur ganz geringe Reaktionserscheinungen von seiten der tieferen Cutisanteile hervorzurufen. So ist ebenso wie beim Herpes tonsurans superficialis bei den Soormykosen eine spezifische Reaktion auf die intradermale Injektion einer Vaccine nicht zu erwarten. Tatsächlich haben wir uns mit solchen Versuchen befaßt, als Vaccine abgetötete Soorpilze (teils unzerstört, teils vermahlen) verwendet, ohne ein verwertbares Resultat zu bekommen.

Auch der *Agglutination* kommt keine große praktische Bedeutung zu. Es ist ja bekannt, daß es gelingt, experimentell im Tierversuch durch wiederholte intravenöse Injektionen von Kulturen Agglutinine gegen Soorpilze zu erzeugen; aber auch hier stellen sich gleich wieder Schwierigkeiten ein, einerseits ist der Titer der Sera außerordentlich niedrig, erreicht oft kaum 1 : 80, andererseits werden von ihnen nicht alle Soorstämme umfaßt.

Man kann die Agglutination zu zweierlei Zwecken verwerten, einerseits, indem man ein experimentell gewonnenes Immunserum von bekanntem Titer mit der fraglichen Kultur zusammenbringt, um die Identität der Kultur mit Soor festzustellen, andererseits indem man eine bekannte Soorkultur mit dem Serum des erkrankten Patienten



reagieren läßt, um den Nachweis zu erbringen, daß die Soorpilze tatsächlich die Erreger der fraglichen Erkrankung sind. Es ist bei dem oberflächlichen Sitz der Soormykose kaum anzunehmen, daß sich im Körper des befallenen Patienten Agglutinine bilden, und wenn dies tatsächlich ein oder das andere Mal sein sollte (*Kaufmann-Wolf* berichtet über Agglutination des Serums einer an interdigitaler Soormykose erkrankten Patientin in der Verdünnung von $^1/_{20}$ bis $^1/_{80}$), so ist ein so niederer Titer kein Beweis.

Einige von uns angestellte Agglutinationsversuche bei interdigitaler und Wasserbettmykose zeitigten ein negatives Ergebnis. Auch der *Komplementbildung* kommt mehr theoretisches als praktisches Interesse zu. Der von *Frei* nach der von *Neisser* und *Wechsberg* angegebenen Technik ausgeführte *mikrobicide Reagensversuch* ergab in seinem Falle von Soormykose der Nägel ein negatives Resultat.

Mit einem Wort, die biologischen Immunitätsreaktionen sind nicht imstande, die Diagnose Soormykose der Haut zu stützen, und sie können nicht den Beweis erbringen, daß der Soorpilz tatsächlich als Erreger einer bestimmten Hauterkrankung anzusprechen ist.

Bei der Klassifizierung des Soorpilzes ergeben sich noch weitere Schwierigkeiten. Gerade wie es beim Trichophyton der Fall ist, gibt es beim Soorpilz verschiedene Arten, die eine mit kleinen Sporen ist viel seltener und wurde von uns nie gefunden; aber auch unter der großsporigen Soorvarietät, von der hier immer die Rede ist, gibt es verschiedene Arten, ,,die sich in morphologischer und biologischer Beziehung, durch Größe, Wachstum, Pathogenität usw. unterscheiden" (*Plaut*). Damit ist uns aber auch die Möglichkeit benommen, einen Pilz mit voller Bestimmtheit als Soor anzusprechen. Holt man sich bei den Botanikern Rat, so muß man sich meist mit nicht apodiktisch eindeutigen Angaben zufrieden geben, ja, sie sagen selbst, daß die Forschung heute die genaue Bestimmung und Klassifizierung des Soorpilzes noch nicht zuläßt.

Es ist begreiflich, daß diese noch nicht ganz geklärten botanischen Verhältnisse die praktische Medizin nicht befriedigen, und so hat *Kaufmann-Wolf* rein auf Grund klinischer, am Kranken zu beobachtender Tatsachen es unternommen, eine Hypothese aufzustellen, welche lautet: ,,Die bei Pityriasis versicolor, Erythrasma, Wasserbett-, Säuglings- und der interdigitalen Soormykose zu findenden Pilze sind wegen ihrer auffällig geringen Kontagiosität, Oberflächlichkeit des Pilzwachstums, Neigung zur flächenhaften Ausbreitung, mangelnder dauernder Spontanheilung, Fehlens subjektiver Beschwerden und wegen des Vorkommens der Pilze in Faden und Sproßform in den pilzführenden Hautschuppen der Soorpilzgruppe zuzuzählen." Es ist möglich, daß durch diese Arbeitshypothese der Botaniker neue Anregung bekommt; für die

praktische Medizin empfiehlt es sich nicht, den distinkten Unterschied der klinischen Bilder, wie ihn z. B. Erythrasma und Pityriasis versicolor darbieten, durch eine solche Hypothese zu entwerten.

Gehen wir auf die bei den vorstehend beschriebenen Krankheiten zu erhebenden *Pilzbefunde* ein, so findet man vollkommen übereinstimmendes Verhalten. Bei jedem Krankheitsfall (und es sind dies von der interdigitalen Soormykose allein 100) fanden wir in den mit Kalilauge behandelten Schuppen, Epidermispartikelchen, Blasendecken usw. Pilzelemente; diese kommen in zweierlei Form vor, einerseits als Mycelgeflecht, anderseits als Sporenhaufen. Die Menge der nachzuweisenden Pilze schwankt, meist sind beide Formen so massenhaft vertreten, wie kaum bei einer anderen Mykose. In anderen, seltenen Fällen sind wieder nur ganz vereinzelte Fäden, oft erst nach genauem Absuchen des Präparates, zu finden. Es mag dies vielfach auch damit zusammenhängen, daß die Soorfäden im Vergleich zu anderen Mycelien zarter und weniger stark lichtbrechend sind, so daß sie bei nicht genügender Quellung und Zerteilung der zu untersuchenden Epidermisteile oft nur am Rande hervorstehen und in der Mitte des Präparates unserem Auge entgehen.

Fast immer sind auf den ersten Blick auch Sporenhaufen zu sehen. Der Pilzbefund in den zu untersuchenden Epidermispartikelchen ist für Soor charakteristisch, bei einiger Übung gelingt es leicht, diese Mycelfäden von jenen der Trichophytonarten und des Favus zu unterscheiden.

Die Pilzfäden sind ziemlich dünn und lang, präsentieren sich meist unseptiert, nur ab und zu sieht man Querwände. Man findet wenig Verzweigungen, dafür sind knospenartige, kurze Aussprossungen häufig vorhanden.

Von allen in vorstehendem beschriebenen Krankheitstypen wurden zahlreiche *Kulturen* auf den verschiedensten Nährböden bei Zimmer- und Brutschranktemperatur angelegt und mit anderen Soorstämmen verglichen (zwei stammten von einem Mundsoor, zwei weitere sind zufällig bei Kultivierung von Absceßeiter einer Tuberculosis verrucosa cutis gewonnen worden). Alle Stämme zeigten ein durchaus gleichartiges Verhalten. Nach ungefähr 8 Tagen entwickeln sich auf Maltoseagar milchig weiße, trockene Kolonien, die recht üppiges Wachstum zeigen. Stichkulturen zeigen feine, baumartige Verzweigungen im Nährboden, ein Einwachsen in dieser Form kann man auch bei älteren Oberflächenkulturen feststellen. Bierwürzegelatine wird verflüssigt. Den Kulturen ist ein säuerlicher, an Gärung erinnernder Geruch eigen. Junge Kolonien bestehen nur aus Hefeformen, bei älteren kann man ab und zu auch Fadenbildung beobachten. Kurzum, die Kultivierung auf den verschiedensten Nährböden (Bouillon, Agar, Maltoseagar, Maltosebouillon, Gelatine, Bierwürzegelatine, Serumagar usw.) gab immer dasselbe



Ergebnis, Befunde, wie sie dem Soorpilz eigen sind. Um nicht Bekanntes zu wiederholen, sei auf *Plaut*, *Küster*, *Kaufmann-Wolf*, *Frei* usw. verwiesen.

Eine Anzahl von Kulturen wurde im *Tierexperiment* auf ihre Pathogenität geprüft, und auch in diesem Versuche wurde ein gleiches Verhalten der verschiedenen Stämme festgestellt. Am empfindlichsten gegen die Soorinfektion erwiesen sich weiße Ratten und Mäuse, die nach subcutaner und intraperitonealer Infektion fast durchwegs zugrunde gingen. Nicht so konstant ist das Verhalten der Meerschweinchen gegen subcutane und intraperitoneale Injektionen, am wenigsten empfindlich gegen diese Art der Infektion scheinen Kaninchen zu sein. Die intravenöse Injektion einer Kultur tötet auch Kaninchen fast regelmäßig. Die Sektion der Tiere gibt charakteristische Befunde, vor allem sind die Nieren der Sitz der schwersten Veränderungen, daneben finden sich Abscesse, in denen sich oft noch lebende Soorpilze nachweisen lassen, in den meisten inneren Organen. Auch die Ergebnisse unserer Tierversuche stimmen mit dem überein, was für den Soorpilz bekannt ist, und können wir so auf die Wiedergabe ausführlicher Protokolle verzichten.

Diese angestellten Tierversuche ergaben also die Pathogenität der gezüchteten Stämme: Es erkrankte wohl nicht jedes Tier, aber die große Mehrzahl. Jedenfalls fanden wir keinen Stamm, der sich in allen Versuchen als nicht pathogen erwiesen hätte. Diese Befunde sehen im ersten Augenblicke bestechend aus, um so mehr, als die von *Stöcklin* bei Angina und von *Paltauf* bei Blasensoor isolierten Stämme, bei Tieren intravenös injiziert, keine Krankheitserscheinungen erzeugten. Aber die Feststellung verliert sofort an Wert, wenn man erfährt, daß Kontrollstämme (einer isoliert aus dem Eiter einer Tuberculosis verrucosa cutis, der zweite gewonnen aus Kulturen normaler Nägel) die gleichen Veränderungen im Tierversuche setzten. Bezüglich des ersten Kontrollstammes könnte man ja noch immerhin anführen, daß die Soorpilze aus einem erkrankten Gewebe gezüchtet wurden und vielleicht infolge dieses Umstandes an Virulenz gewonnen haben, aber der zweite Kontrollstamm rührte von ganz gesunden Nägeln her und brachte trotzdem bei Tieren schwere Krankheitserscheinungen hervor, so daß die Prüfung der Tierpathogenität der Soorstämme bei der Beurteilung des Zusammenhanges mit gewissen, auf diesen Pilz zurückzuführenden Erkrankungen auch im Falle des positiven Ergebnisses nur mit aller Vorsicht zu verwerten ist.

Noch andere Momente sprechen für die ätiologische Bedeutung des Soorpilzes, und hier ist wohl in erster Linie das *klinische Verhalten* der verschiedenen, vorstehend beschriebenen Krankheitsbilder zueinander zu vergleichen und zusammenfassend zu erörtern. Auszuschalten dabei



sind die Nagelerkrankungen, für die ein charakteristisches Bild erst dann zu geben sein wird, wenn mehr kasuistisches Material vorhanden ist, womit ein Zusammenhang gewisser Nagelerkrankungen mit den Soorpilzen nicht in Frage gestellt werden soll.

Überprüfen wir die einzelnen klinischen Bilder, so finden wir viel Gemeinsames. Zuerst die Primärefflorescenzen: Mit Bläschen oder schuppenden Erythemen beginnen die Säuglings-, inguinale, Mamma-, Wasserbett- und die durch Umschläge hervorgebrachte Soormykose, auch bei der interdigitalen finden sich ab und zu an den Randpartien Bläschen, die auch von *Kaufmann-Wolf* als die Primärefflorescenzen dieser Form der Erkrankung angesprochen werden. Noch mehr: Bläschen und Erytheme zeigen alle denselben Typus, erstere oberflächlich gelagert, stecknadelkopfgroß, kurzlebig, letztere scheibenförmig, zentral bald schuppend und für sich nicht nässend. Und wenn man bei der Wasserbettmykose auch Papeln als Primärefflorescenzen vorfindet, sind sie flach, und dürfte wohl nur den eigenartigen äußeren Bedingungen ihre Entstehung zuzuschreiben sein.

Die Weiterverbreitung zu größeren Herden ist die gleiche; einerseits ein geringes, peripheres Wachstum der Erytheme zu kronengroßen Scheiben, andererseits dichte Apposition neuer Efflorescenzen in der Umgebung der alten Herde, so daß schließlich größere, diffus ergriffene Plaques sich ergeben. Die Bläschen bleiben klein, wachsen niemals zu Blasen aus, auch fließen sie nie zusammen. Ein mehr oder minder entzündlich geröteter Hof umgibt sie meist. Weiterentwicklung aus Bläschen zu Pusteln findet sich bei allen Krankheitsbildern, am ausgesprochensten infolge feuchtwarmer Umschläge, am geringsten bei Lagerung des Patienten im Wasserbett. Eine gewisse Ausnahmestellung nimmt die interdigitale Soormykose ein, es ist bei der Enge der Zwischenfingerräume, die ständiger Reibung ausgesetzt sind, begreiflich, daß sich keine oberflächlichen Pusteln entwickeln, sind doch ungeplatzte Bläschen an dieser Stelle nur selten anzutreffen. Andererseits kann man den Beginn der interdigitalen Soormykose mit Bläschenbildung schön im Wasserbette beobachten.

Die Apposition neuer kurzlebiger Primärefflorescenzen ist der eine Typus der Weiterverbreitung der Soormykose. Es gibt aber noch einen anderen, der sich etwas von ersterem unterscheidet. Regelmäßig bei der Interdigitalmykose, seltener bei der Lokalisation in der Anal- und Genitalgegend tritt das Bild der Einzelefflorescenzen zurück, und man findet ein mehr flächenhaftes Wachstum, das auch im klinischen Verhalten zum Ausdruck gelangt. Die dem Krankheitsherde aufliegende Hornschicht erscheint weißlich gequollen, sie ist verhältnismäßig dick, haftet oftmals ziemlich fest und bildet so einen membranartigen Belag, nach dessen Entferung das Rete zutage liegt. In einem solchen Falle

9*



sind Primärefflorescenzen oft überhaupt nicht, oft nur am Rande nachweisbar. Im Gegensatz zu den übrigen Formen bietet dieser Typus mehr das Bild einer subakuten oder chronischen Dermatose. Diese Art der Soormykose verursacht viel stärkeres, manchmal unerträgliches Jucken. Man hat den Eindruck, als ob die Pilze in viel tieferen Schichten liegen würden als bei der gewöhnlichen Form der Soormykose. Die Ursache für dieses abweichende Verhalten ist wohl das enge Aneinanderliegen der infizierten Hautpartien, denn wie gesagt, man findet diese Art der Soormykose in den Interdigitalfalten, am Anus und in der Inguinalgegend, in letzteren 2 Lokalisationen oftmals in der Form, daß gerade nur die Mastdarmöffnung und die Genitocruralfurche diese membranartigen weißlichen Auflagerungen zeigen, in der Umgebung aber das gewöhnliche Bild der Soormykose mit Bläschen und Erythemen sich anschließt. Die eben beschriebene Art der Mykose ist viel hartnäckiger als jene, die aus lauter Einzelefflorescenzen zusammengesetzt ist, die Pilze sind viel schwerer zu entfernen, Rezidive treten häufig auf. Damit erklärt sich auch das verschiedene Verhalten bezüglich Ausheilung bei der Interdigitalmykose und bei der Lokalisation der Wasserbettmykose in den Interdigitalfalten, die ja im Gegensatz zu ersterer ohne besondere Therapie restlos abklingt. Im Dauerbade herrschen andere Verhältnisse bezüglich Bewegung, die Haut, in der die Pilze zur Ansiedlung kommen, ist an und für sich bereits erweicht, die Entfernung der pilzführenden Schuppen geschieht durch Abspülung. Wenn auch im Wasserbette das gleiche Bild wie die Interdigitalmykose entsteht, so treten von allem Anfang an die Primärefflorescenzen mehr in den Vordergrund, und auch bei weiterer Ausbreitung der Erkrankung herrscht dieser Typus gegen jenen der membranartig bedeckten Erosion vor.

Bei allen Erkrankungen findet man am Rande der Herde einen freien, unterminierten Schuppensaum, auch ist die Vorliebe zur Bildung frischer, junger Efflorescenzen innerhalb gesunder Haut in der Umgebung größerer Plaques allen beschriebenen Dermatosen gemeinsam. Das stete Oberflächlichbleiben der Hautveränderungen, die Nichtbeteiligung des Lymphgefäßsystems, das Freibleiben der Haare von der Erkrankung, die mit Ausnahme eines leichten Juckreizes fehlenden subjektiven Beschwerden sind weitere gemeinsame Merkmale.

Man wird in Zukunft auf das Verhalten der Haare zu den Pilzen sein besonderes Augenmerk richten müssen; denn in jüngster Zeit veröffentlichte *Plaut* einen ganz eigenartigen Fall, bei dem ein Repräsentant der Blastomyceten die Haare befiel und eine echte Kerionerkrankung verursachte.

Eine andere Eigenart der beschriebenen Krankheitsbilder ist die Vorliebe für die Lokalisation an Hautstellen, die sich gegenseitig berühren, in der Genitalgegend, Analfurche, in den Interdigitalräumen



und bei Hängebrüsten an der Mamma. Daß dies bei der Mykose im Anschluß an Umschläge und bei der Wasserbettmykose nicht zutage tritt, liegt nur in der Natur der Sache. Von den übrigen pathogenen Hautpilzen bevorzugt jeder ein bestimmtes Terrain, für den Soorpilz scheint feuchte Wärme die besten Entwicklungsbedingungen zu bieten. Damit erklärt sich aber auch die Rolle dieses Pilzes als fakultativer Parasit. Normalerweise lebt er als harmloser Saprophyt an der Haut des Menschen, erst wenn gewisse Voraussetzungen — die eine davon, feuchte Wärme, kennen wir — gegeben sind, setzt er an den Hautstellen, die ihm die besten Lebens- und Vermehrungsbedingungen schaffen, Krankheitserscheinungen. Bei Menschen unter normalen äußeren Verhältnissen sind die Kontaktstellen bevorzugt — ob der Soorpilz nicht auch in der Axilla Veränderungen setzen kann, wird erst die weitere Beobachtung lehren müssen —, im Wasserbette erweist sich aber keine Hautstelle gegen die Soorinfektion immun. Die Haut ist im allgemeinen ein dem Soor nicht zusagender Nährboden. Die Schleimhäute bieten für ihn viel günstigere Wachstumsbedingungen schon vermöge der erhöhten Temperatur und der Feuchtigkeit. Damit erklärt sich auch zum Teil, daß der Pilz an der Haut die Kontaktstellen bevorzugt. In Betracht zu ziehen sind aber auch Eigenarten jedes Mikroorganismus, über die wir im allgemeinen recht wenig unterrichtet sind, können wir doch z. B. die Lokalisation der Scabiesmilben sicher nicht durch die Beschaffenheit der Haut an den betreffenden Stellen, sondern nur durch die physiologischen Bedürfnisse des Parasiten erklären. Da dieses Moment in der Natur eine so große Rolle spielt, dürfte auch beim Soorpilz das bestimmende Moment für die Lokalisation in den mehr oder weniger günstigen Wachstumsbedingungen des Pilzes selbst liegen.

Soormykose und intertriginöse Dermatitis können sich miteinander kombinieren, es entstehen dann nässende Herde, und die für die Soormykose charakteristischen Symptome können dadurch verwischt sein. Andererseits finden wir viele Fälle, denen intertriginöse Veränderungen abgehen, ein Zeichen dafür, daß sie, wenn sie vorhanden sind, sekundärer Natur sind. Die reine, unkomplizierte Soormykose ist durch nicht nässende Efflorescenzen ausgezeichnet, und wenn Nässen ab und zu, wie bei der interdigitalen Soormykose, vorkommt, ist es nur angedeutet und niemals ein Hauptsymptom.

Alle vorstehend beschriebenen Veränderungen treten auf unveränderter Haut auf, ein Beweis, daß die nachzuweisenden Soorpilze nicht eine sekundäre Infektion darstellen. Besonders schön läßt sich das Aufschießen immer neuer Bläschen auf normalem Grunde bei der Wasserbettmykose beobachten, und auch in den jüngsten kleinsten Efflorescenzen sind reichlich Pilze zu finden.



Daß die vordem beschriebenen Krankheitsbilder zusammengehören und auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen sind, kann man ab und zu sehr schön am Verlaufe eines Falles beobachten. Man sieht, wie schon *Kaufmann-Wolf* feststellte, bei einer Säuglingsmykose gleichzeitig die Interdigitalräume in typischer Weise erkrankt. Noch schöner kann man dasselbe bei der Wasserbettmykose von allem Beginn an verfolgen. Beim Kranken *Hudelo* und *Montlaurs* kombinierte sich die Interdigitalerkrankung mit einer Mykose der Genitalgegend, bei dem *Engmans* eine Soormykose der Genitalgegend mit einer der Mamma. Von einem Mundsoor des Säuglings wird die Brust der stillenden Mutter infiziert, und die Säuglingsmykose kombiniert sich meist mit einem Mundsoor.

Es besteht kein Zweifel, daß eine Übertragung der Soormykose öfters von Mensch zu Mensch erfolgt. Außer den oben angeführten Beispielen sei noch die Feststellung *E. Hoffmanns* erwähnt, der eine familiäre Infektion bei der interdigitalen Soormykose beobachten konnte, und jene *Muijs*, der 2 Eheleute an Soormykose der Genitalgegend erkranken sah. Vor allem interessant ist das endemische Auftreten der Wasserbettmykose, auf das wir aufmerksam machen konnten. Auch diese Beobachtungen sprechen lebhaft dafür, daß der Soorpilz tatsächlich der Erreger der beschriebenen Erkrankungen ist. Sehr groß ist seine Infektiosität allerdings nicht, z. B. erkrankte das Wartepersonal der Wasserbettstation niemals. Es müssen eben gewisse Vorbedingungen gegeben sein, damit die Soorpilze haften und Krankheitserscheinungen setzen. Jedenfalls kann der Soorpilz bezüglich Infektiosität keinen Vergleich mit dem Trichophyton, Achorion usw. bestehen.

Ein weiterer Beweis für die ätiologische Bedeutung des Soorpilzes ist, daß es *Kaufmann-Wolf*, *Berendsen* und *Stickel* gelungen ist, im Wege des *künstlichen Infektionsversuches* ein gleiches Krankheitsbild zu erzeugen, wie es die interdigitale Soormykose darstellt. Natürlich gelingt das nicht in jedem Falle und wird nicht jedes künstlich erzeugte Krankheitsbild der spontan entstandenen Erkrankung vollkommen gleichen, denn wir haben ja in vorstehendem gesehen, wie verschieden sich die einzelnen Individuen einer Infektion mit Soorpilzen gegenüber verhalten. *Stäheli* konnte durch Inokulation von Soorpilzen auf macerierte Haut eine pustulöse Soormykose in zahlreichen Fällen erzeugen. Auch uns ist es gelungen, auf demselben Wege ein der natürlichen Erkrankung analoges Bild mit dem gleichen Pilzbefunde zu erzeugen. Nur die Infektion im Wasserbette gelang nicht. *Alexander* hat am letzten deutschen Dermatologen-Kongreß die ätiologische Bedeutung der Soorpilze bei der Interdigitalmykose auf Grund eigener mißglückter Infektionsversuche bezweifelt. Dadurch sind die viel beweisenderen, von ver-

schiedener Seite erhobenen positiven Ergebnisse nicht aus der Welt geschafft.

Daß sich Soorpilze bei den beschriebenen Erkrankungen nicht nur züchten, sondern in den Krankheitsprodukten in charakteristischer Form ständig nachweisen lassen, ist nicht nur eine Beobachtung, die wir in allen Fällen wahrnehmen konnten, sondern zahlreiche Arbeiten deutscher, schweizer, holländischer, französischer, amerikanischer und ungarischer Autoren bringen dieselben Ergebnisse. Fast alle diese Forscher — und einzelne gehen sehr kritisch zu Werke — erkennen die zu findenden Pilze als die Erreger der Hautveränderungen an.

Zum Schluß noch einige Worte über die *Behandlung*. Am raschesten klingt spontan die Wasserbettmykose ab, sobald das prädisponierende Agens, die Dauerbadbehandlung, wegfällt. Über den spontanen Verlauf der Soormykose nach Umschlägen verfügen wir über keine Erfahrungen, da die beobachteten 3 Fälle bald behandelt wurden. Doch spricht das klinische Bild dafür, daß auch diese Art der Erkrankung, sich selbst überlassen, bald zur Spontanheilung kommen würde. Auch die anderen beschriebenen Soormykosen scheinen nicht allzu hartnäckig zu sein, mit Ausnahme des bei der Interdigitalmykose zu findenden flächenhaften Wachstumstypus.

Die Wahl der therapeutischen Mittel ist für alle beschriebenen Erkrankungen durch die Anwesenheit der Pilze gegeben. Schälungen und Desinfektion, sei es mit Salben und Pasten, sei es mit dem besonders beliebten Jodspiritus, bringen meist rasche Heilung.

Nun zu den

Nagelerkrankungen.

Die sehr sorgfältig ausgearbeiteten kasuistischen Mitteilungen über Soormykose der Nägel lassen wohl mit großer Wahrscheinlichkeit erkennen, daß es tatsächlich eine solche Erkrankung gibt. Es wäre heute verfrüht, aus dem geringen vorliegenden Krankenmaterial das Bild der Soormykose der Nägel aufstellen zu wollen. Aber so viel ersieht man schon, daß diese Nagelerkrankung sich ganz bedeutend von den übrigen Onychomykosen unterscheidet. Die Hauptveränderungen scheinen in Eiterungsprozessen unter den Nagelplatten zu bestehen, letztere selbst dürften nur sekundär an der Erkrankung beteiligt sein, ohne daß die Pilze in sie einwachsen und Veränderungen, wie Verdickung, Brüchigwerden usw., herbeiführen. Der Sitz der primären Veränderungen dürfte die Nagelfalzgegend sein, der Verlauf der Erkrankung ist mehr chronisch.

Auch bei einer anderen typischen chronischen Paronychie lassen sich im Gegensatz zu anderen Nagelerkrankungen regelmäßig kulturell reichlich Soorkolonien züchten; der Pilzbefund im Nativpräparat war

allerdings nur in einem Falle, der auch an einer interdigitalen Soormykose gelitten hatte, positiv. Damit ist die ätiologische Bedeutung der Soorpilze natürlich lange nicht erwiesen, immerhin besteht ein auffallender Zusammenhang zwischen Soorpilzen und dieser Paronychie, dessen nähere Bedeutung erst zu klären ist. Auch der Nagelfalz ist ja eine Hautduplikatur, die vielleicht in Parallele zu den Intertrigostellen zu bringen wäre.

Im vorstehenden wurden an der Hand der Literatur die Hauterkrankungen, die mit dem Soorpilz in Zusammenhang zu bringen sind, beschrieben, nach zahlreichen eigenen Beobachtungen ihre Klinik und Differentialdiagnose ergänzt und die ätiologische Bedeutung der Pilze gewürdigt. Damit erscheint es angebracht, für diese Krankheitsbilder, die eigentlich nur verschiedene Lokalisationen einer und derselben Dermatose mit gleicher Ätiologie darstellen, einen *gemeinsamen Namen* zu finden. Dies stößt insofern auf Schwierigkeiten, als für den Soorpilz in fremdsprachigen Ländern wechselnde Bezeichnungen üblich sind, und da die Stellung dieser Pilzart auch im botanischen System noch nicht festliegt, wird der Soor auch mit verschiedenen lateinischen Namen belegt. So würde sich die von *Bloch* und *Stäheli* gebrauchte Benennung Oidiomykose oder Endomykose vielleicht als zu weit erweisen und wäre dabei immer nur auf ein beschränktes Sprachgebiet zugeschnitten. Andererseits ist die Bezeichnung *Soormykose* so alt und hat sich in der deutschen Literatur bereits eingelebt, so daß auch von ausländischen Autoren darunter das Richtige verstanden wird. Es wäre daher am angezeigtesten, bei diesem Namen zu bleiben, bis die Botaniker eine einheitliche Benennung des Soorpilzes durchgeführt haben, und zur näheren Charakterisierung der einzeln vorliegenden Fälle die Bezeichnung der Lokalisation wie Mamma, Interdigitale usw. oder das hervorstechendste sonstige Merkmal, wie Säuglings-, Wasserbett-, nach Umschlägen, beizufügen.

Damit wäre eine gewisse Einheitlichkeit für alle durch den Soorpilz hervorgerufenen Erkrankungen durchgeführt. Die Beobachtung dieser ganzen Reihe von Hauterkrankungen bringt es mit sich, daß man aus der gegen den Soor geübten Reserve heraustreten muß. Die beschriebenen Dermatosen hängen nicht nur durch den gleichen Pilzbefund zusammen, sie weisen auch in ihren klinischen Bildern so weitgehende Ähnlichkeit auf, daß sie zu einer Gruppe zusammengefaßt zu werden verdienen.

Literatur.

Alexander, Dermatol. Wochenschr. **73**, 984. 1921. — *Beck*, Dermatol. Studien **20**, 494. 1910. — *Beck*, Dermatol. Wochenschr. **60**, 301. 1915. — *Berendsen*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **126**, 751. 1919. — *Bloch*, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte **46**, 273. 1916. — *Dübendorfer*, Dermatol. Zentralbl. **7**, 290. 1904. — *Dubreuilh* und *Joulia*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syph. **6**, 192. 1921. — *Engman*, Arch. of dermatol. et syphil. **38**, 370. 1920. — *Fabry*, Münch. med. Wochenschr. **48**, 1557. 1917. — *Fabry*, Dermatol. Wochenschr. **66**, 321. 1918. — *Forbes*, Brit. Journ. of dermatol. **21**, 221. 1909. — *Frei*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **129**, 404. 1921. — *Gougerot* und *Gancéa*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syph. **25**, 335. 1914. — *Hoffmann, E.*, Dtsch. med. Wochenschr. **51**, 1579. 1916. — *Hudelo* und *Montlaur*, Bull. de la soc. franç. et de syph. **25**, 403. 1914. — *Ibrahim*, Arch. f. Kinderheilk. **55**, 91. 1911. — *Jakobi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **84**, 289. 1907. — *Jaquet*, La pratique dermatologique I. Verlag Masson. Paris 1900. — *Kaufmann-Wolf*, Dermatol. Zeitschr. **21**, 385. 1914. — *Kaufmann-Wolf*, Dermatol. Zeitschr. **21**, 932. 1915. — *Kaufmann-Wolf*, Dermatol. Zeitschr. **22**, 441. 1915. — *Kolle-Wassermann*, Handbuch d. path. Mikroorganismen. Verlag G. Fischer. Jena 1903. — *Kraepelin*, Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatr., 711. 1901. — *Kumer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **136**, 12. 1921. — *Kumer*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **33**, 160. 1921. — *Küster*, Münch. med. Wochenschr. **32**, 1571. 1907. — *Küster*, Arch. f. Hyg. **62**, 365. 1907. — *Miescher*, Schweiz. dermatol. Ges., Sitzg. vom 10. VII. 1912. Ref. Dermatol. Zentralbl. **1**, H. 1/2, S. 60. 1921. — *Muijs*, Dermatol. Wochenschr. **66**, 65. 1918. — *Pellier*, Ann. de dermatol. et de syph. 5/I. 191. 1910. — *Petges*, Bull. de la soc. franç. de derm. et de syph. **6**, 185. 1921. — *Plaut*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **131**, 378. 1921. — *Selenew*, Ikonographia dermat. fasc. III. 115. — *Schramek*, Wien. dermatol. Ges., Sitzg. vom 16. III. 1916; ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **122**, 798. 1918. — *Stäheli*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**, 407. 1921. — *Stickel*, Dermatol. Wochenschr. **72**, 257. 1921. — *Tanner* und *Feuer*, Arch. of dermatol. and syph. **38**, 365. 1920. — *Volkmann*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **33**, 662. 1921. — *Winternitz*, Ärztl. Vortragsabende in Prag. Ref. Med. Klinik **7**, 839. 1921.

Über die Bedeutung der endokrinen Drüsen für die Ätiologie der Impetigo herpetiformis.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Franz Walter.**

(Aus der Dermatologischen Abteilung des St. Lazarus-Spitals in Krakau [Primararzt Doz. Dr. *Fr. Walter*].)

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

50 Jahre sind nunmehr vergangen, seitdem *Hebra* die Impetigo herpetiformis in klassischer Weise beschrieben hat (1871). Im Verlaufe dieser Zeit ist eine Reihe neuer Fälle veröffentlicht worden, von denen ein Teil nicht als typisch anerkannt werden kann, da sie nicht alle den Grundbedingungen entsprechen, welche *Hebra* in seiner Beschreibung aufgestellt hat. *Gunsett* hat bis 1901 19 typische Fälle gesammelt, *Borzęcki* zählte im Jahre 1908 bereits 28, *Rost* gab im Jahre 1921 die Zahl bekannter Fälle von Impetigo herpetiformis auf 40 an. Seit dieser Veröffentlichung wurden von *Schardorn* weitere zwei Fälle, von *Tryb* einer und von *Assmann* einer angegeben.

Die ungemein seltene, von *Hebra* und *Kaposi* so ausführlich beschriebene Hautkrankheit hat nie aufgehört, allgemeines Interesse zu erwecken, da die Ursachen ihrer Entstehung bis heute unbekannt sind und jede neue Veröffentlichung eine neue Theorie über ihre Pathogenese brachte.

Der ganz typische, gleichzeitig durch Osteomalacie komplizierte Fall, den ich Gelegenheit hatte im laufenden Jahre zu beobachten, verdient besprochen zu werden mit Rücksicht darauf, daß er zur Klärung der Entstehungsursachen einiges beitragen kann.

J. K., 38 Jahre, Pat.-Nr. 7178, verheiratet, multipara, aufgenommen am 7. VI. 1921. War nie ernstlich krank; die Familienanamnese ergibt nichts Besonderes, beide Eltern sind in spätem Lebensalter gestorben. Sie erscheint im Spital wegen Veränderungen auf der Haut und einer gewissen Erschwerung des Gehens. Die Hautveränderungen sind im dritten Monat der bestehenden Schwangerschaft aufgetreten und haben an der Innenfläche des linken Oberschenkels, in der Nähe der Übergangsfalte zwischen Schenkel und großen Schamlippen ihren Anfang genommen. Während der vorangegangenen zwei Schwangerschaften hat die Pat. ähnliche Hautveränderungen an sich beobachtet, jedoch nie in der Intensität und Ausdehnung wie gegenwärtig, nach der Geburt sind sie spontan verschwunden.

Pat. ist zum zweiten Male verheiratet, hat siebenmal geboren, befindet sich gegenwärtig im sechsten Monat ihrer achten Schwangerschaft. Die ersten zwei Kinder leben, die folgenden drei sind kurz nach der Geburt gestorben, das sechste lebt, das siebente ist ebenfalls kurz nach der Geburt gestorben. Während der sechsten Schwangerschaft hat die Pat. eine Erschwerung im Gehen beobachtet. Nach der Geburt hat sich der Zustand gebessert, erst bei der bestehenden Schwan-

gerschaft trat eine Verschlimmerung ein, so daß die Pat. seit 4 Monaten nicht herumgehen kann und sich sehr geschwächt fühlt. Seit einigen Jahren sieht sie schlechter, seit einem Jahre hat sie die Sehkraft vollständig verloren. Der objektive Befund bei der Aufnahme war folgender: Ernährungszustand mittelmäßig, sehr spärliches Fettpolster, die Hautdecken blaß, geringes Ödem der unteren Gliedmaßen, Schleimhäute blaß. Atmungs- und Bauchhöhlenorgane ohne Veränderungen. Herzausmaß und Herztöne normal, Puls beschleunigt, 114, regelmäßig. Harn leicht getrübt, reagiert sauer, spez. Gew. 1027, Eiweiß $^1/_4$‰, Zucker fehlt. Im Sediment zahlreiche weiße Blutkörperchen, wenig Erythrocyten, spärlich hyaline Zylinder, viel platte Epithelzellen. Die Blutuntersuchung ergab: Hämoglobin 77% (nach *Sahli*), rote Blutkörperchen 4 600 000, weiße Blutkörperchen 17 600, Index 0,8; Lymphocyten 15%, einkernige Zellen 12%, Übergangszellen 0,8%, eosinophile 2,5%, vielkernige neutrophile Zellen 69,7%.

Die *Wassermann*sche und *Sachs-Georgi*-Reaktion negativ.

Bewegungsorgane: Alle aktiven Bewegungen der oberen Gliedmaßen behindert, die Flexoren des vierten und fünften Fingers an beiden Händen kontrahiert, ohne typische Spitzhandstellung. Rippen, Sternum als auch das Becken, insbesondere in der Gegend der Symphyse, auf Druck sehr empfindlich. Die Schmerzhaftigkeit der Röhrenknochen unbedeutend. Der Gang watschelnd, in kleinen Schritten; deutliche Tendenz zur Kontraktion der Flexoren, die Muskeln der Psoasgruppe geschwächt. Die Reflexe am linken Knie und am rechten Sprunggelenk abgeschwächt.

Gynäkologische Untersuchung: Bedeutende Empfindlichkeit der Beckenknochen. Äußere Beckenmaße: spinalis 26 cm, cristialis 28 cm, trochanterica 31 cm, coningata ext. 18,5 cm. Der Symphysenvorsprung tritt deutlich hervor, das Kreuzbein ist ausgesprochen verkürzt. Innere Untersuchung: Die Symphyse bildet einen deutlichen Winkel. Beim Abtasten der Linea innominata läßt sich die charakteristische Gestaltung eines osteomalacischen Beckens erkennen. Das Kreuzbein verkürzt.

Der Fundus uteri befindet sich zwei Fingerbreit unter dem Schwertfortsatz. Die Frucht befindet sich in Kopflage, Stellung I, die Herztöne sind deutlich hörbar.

Die Augenuntersuchung ergibt: Cataracta fere matura oculi dextri, matura oculi sinistri.

Die Hautveränderungen stellen sich wie folgt dar: An Hals, Brust, Rücken, Bauch, äußerer und innerer Oberfläche der Oberschenkel, am rechten Unterschenkel und in der Kreuzgegend sehen wir zahlreiche Herde, welche aus flachen, dunkelroten, ovalen oder unregelmäßig gestalteten Efflorescenzen zusammengesetzt sind. Die Größe der Herde schwankt vom Ausmaß einer Erbse bis zum Durchmesser von 10 cm. Am Bauch und am Rücken sind größere Herde mit girlandenförmigen Rändern zu sehen. An der Innenfläche der Oberschenkel finden wir in den Übergangsfalten handtellergroße Herde von unregelmäßiger Gestalt. Alle diese Efflorescenzen sind in der Mitte abgeplattet, am Rande infiltriert, über die Umgebung erhaben und mit Schuppen und Krusten bedeckt. Die Ränder sind hochrot, die Mitte dunkelrot. Am Rande finden wir nach außen von den Schuppen und Krusten zahlreiche kleine, miliare, platte, schwach gespannte, über das Niveau der Haut nicht hervorragende Eiterbläschen, welche beim Anstich dickflüssigen Inhalt entleeren. Die Eiterbläschen umgeben stellenweise in mehreren Reihen die zentralen Effloreszenzen, sind nach außen zu kleiner; der Zusammenhang einer solchen Reihe ist manchmal unterbrochen. Reichlich finden sie sich in frischen Herden vor. Zentral von ihnen sind Lagen von Krusten und Schuppen zu sehen als Überreste vertrockneter Bläschen, dunkelrot gefärbt. Die einzelnen Herde verbinden sich untereinander und machen den Eindruck serpiginöser Verbreitung.



Krankheitsverlauf: Temperatur am Tage der Aufnahme 37,6°; 9—6 38,9°, neue Eruption von Bläschen am Bauch, am rechten Ober- und Unterschenkel. Die Temperatur schwankt stets zwischen 37,3 und 38,6°. Am 12. VI. wurden 5 ccm sterilisierte Milch intraglutäal injiziert. Abendtemperatur 39°. 14. VI. wurde die Randpartie einer Efflorescenz am Oberschenkel zwecks histologischer Untersuchung ausgeschnitten. Das einer Cubitalvene entnommene Blut, sowie der Bläscheninhalt wurden auf Nährboden gebracht. 18. VI. Temperatur ständig 38,2—38,6°; die Pat. ist sehr geschwächt. 24. VI. Die Hautveränderungen nehmen an Zahl zu, insbesondere am Bauch und an der Brust. Pat. ist sehr schwach, kann sich nicht erheben. Es wurden 10 ccm Serum einer gesunden Schwangeren (mit negativer Wassermannreaktion) intravenös injiziert. Reaktionstemperatur 39°. 27. VI. Zweite intravenöse Injektion 10 ccm desselben Serums. Temperatur 40,2°. 28. VI. 39°, 29. VI. 36,4°, 30. VI. Dritte intravenöse Injektion 10 ccm desselben Serums. Temperatur 39,8°. 1. VII. Die Krankheitsherde, welche bereits nach der zweiten Injektion zu vertrocknen begonnen hatten, unterliegen langsam einer Absorption vom Zentrum aus; neue treten nicht auf. Die Pat. fühlt sich bedeutend besser, die Knochenschmerzen sind merklich schwächer. 2. VII. Vierte Injektion von 15 ccm desselben Serums. Temperatur 39,2°. 8. VII. Fünfte Injektion von 8 ccm Serum. Temperatur 39,1°. 10. VII. Sechste Injektion von 8 ccm Serum. Temperatur 38°. 12. VII. Keine neuen Efflorescenzen zu sehen, die alten zum größten Teil resorbiert, die Eiterbläschen überall vertrocknet. 15. VII. Temperatur 36,8—37°. Allgemeinbefinden gut. Auf der Haut Pigmentierungen an der Stelle abgeheilter Efflorescenzen, Knochenschmerzen gering. 25. VII. Die Kranke setzt sich mit eigener Kraft auf, empfindet nur in geringem Maße Knochenschmerzen. Die Hautveränderungen fast vollständig resorbiert. 30. VII. Zustand gleich. Auf der Haut nur Pigmentierungen. Die Kranke beginnt zu gehen. 5. VIII. Allgemeinbefinden gut. Im Harn Spuren von Eiweiß, im Sediment wenig hyaline Zylinder. Verlauf der Schwangerschaft ohne Störung. Die Pat. verläßt auf eigenen Wunsch die Abteilung als von ihrer Hautkrankheit geheilt.

Das zwecks histologischer Untersuchung am 13. VI. ausgeschnittene Gewebsstück wurde in Alkohol und *Müller*scher Flüssigkeit fixiert und in Zelloidin eingebettet, die Schnitte nach verschiedenen Methoden gefärbt. Das Epithel erscheint stellenweise verdünnt, stellenweise normal, die Epithelleisten sind verlängert, dünn und reichen ziemlich tief in die Cutis hinab. Die Hornschicht fehlt an manchen Stellen, an anderen erhebt sie sich in Gestalt feiner Schüppchen in ziemlich großer Ausdehnung; hier und da ist deutliche Parakeratose zu sehen. Die Körnerschicht ist sehr verdünnt, stellenweise fehlt sie vollständig. Die Zellen der Stachelschicht sind normal, die Basalzellen enthalten stellenweise einen Überschuß an Pigment.

Im Epithel finden sich in einzelnen breiteren Leisten geschlossene freie Räume von verschiedener Größe und in verschiedener Tiefe lokalisiert. Größere Hohlräume dieser Art dehnen sich über einige benachbarte Leisten aus und reichen bis knapp unter die Oberfläche des Epithels, so daß sie nur mehr von einer schmalen Hornschicht bedeckt sind. In manchen der Bläschen fehlt diese Decke, der Hohlraum ist nach oben zu offen. Den Bläscheninhalt bilden hauptsächlich vielkernige Leukocyten, in geringer Anzahl mononucleäre, einzelne Epithelzellen und sehr wenig eosinophile Zellen. In der Papillarschicht ist ein Infiltrat verstreut, welches aus Rundzellen, vielkernigen Leukocyten und hypertrophischen Bindegewebszellen besteht und um die Blutgefäße herum gruppiert ist. Blut- und Lymphgefäße sind erweitert. Kollagene und elastische Fasern sind erhalten und nur stellenweise zur Seite gedrängt. Schweiß- und Talgdrüsen unverändert.

In einem nach oben zu offenen Bläschen sieht man bei Gramscher Färbung eine Gruppe von Mikroorganismen vom Typus der Staphylokokken. Die bakte-



riologische Untersuchung des auf einen Ascites-Agar-Nährboden verimpften Bläscheninhaltes ergibt die Anwesenheit von Staphylo- und Streptokokken; auf Bouillon und Ascitesflüssigkeit wächst eine Kultur von Staphylokokken und Proteus. Das verimpfte Blut erweist sich als vollständig steril.

Pat., 38 Jahre alt, multipara, gegenwärtig im sechsten Monat ihrer achten Schwangerschaft. Im Verlaufe der letzten Schwangerschaften hat sie das Auftreten ähnlicher Hautveränderungen beobachtet, wie sie jetzt bestehen. Zugleich verspürte sie eine Erschwerung des Gehens. Die Hautveränderungen verschwanden mit Ende der Schwangerschaft. Die Untersuchung der Kranken während ihres Aufenthaltes auf der Abteilung stellte ein typisches Bild der Impetigo herpetiformis, von dem gewöhnlichen histologischen Bau. Der bakteriologisch untersuchte Bläscheninhalt enthielt Staphylo- und Streptokokken, welche als zufällige Verunreinigung anzusehen sind. Das Blut hingegen erwies sich als vollständig steril. Gleichzeitig wurde bedeutende Knochenerweichung festgestellt. Der Harn enthielt Eiweiß, im Sediment rote und weiße Blutkörperchen, sowie hyaline Zylinder. Die Augenuntersuchung ergab beiderseitigen Star. Der Zustand der Kranken war schwer, so bestand bedeutendes Schwächegefühl, die Temperatur hielt sich auf der Höhe von 38—38,6°. Unter klinischer Beobachtung traten anfänglich immer neue Efflorescenzen auf. Sechs Injektionen des Serums einer gesunden Schwangeren führten zur vollständigen Aufsaugung sämtlicher Hauterscheinungen, sowie zu einer Besserung des Allgemeinbefindens. Auch der osteomalacische Krankheitsprozeß besserte sich, die Schmerzen sistierten, so daß die Kranke selbsttätig vom Bett aufstehen und herumgehen konnte.

Der beschriebene Fall von Impetigo herpetiformis weist alle charakteristischen Merkmale auf, welche *Hebra* in seinen klassischen Ausführungen[1]) festgehalten hat. Im Vordergrund stehen — nach *Hebra* — „mit Eiter gefüllte Bläschen oder Pusteln, welche sich sowohl durch ihren gleich bei deren Entstehen bemerkbaren eitrigen Inhalt als durch ihre Anreihung, Gruppierung und periphere Ausbreitung besonders charakterisieren.“ Das dermatologische Bild wurde sodann von *Kaposi* vervollständigt, welcher noch Symptome von Erythemen und Urticaria hinzufügte, sogar starkes Jucken, Störungen in der Hautinnervation, ja tonische und klonische Krämpfe. Die Erscheinungen auf der Hautdecke sind von Symptomen einer schweren Allgemeinerkrankung und von Veränderungen in den inneren Organen begleitet. *Rost* hat sämtliche Begleiterscheinungen zusammengefaßt und zwar gewöhnlich hohe Fiebertemperatur von remittierendem Typus, Schüttelfröste beim Auftreten neuer Eruptionen, allgemeiner Kräfteverfall, oft zum Tode führend, weiters entzündliche Veränderungen in der Niere und Milztumor. In seltenen Fällen sind die Schleimhäute mitbefallen (*Káposi*, *du Mesnil*, *Wechselmann*). Die Lymphdrüsen sind nicht vergrößert. Blut und Bläscheninhalt sollen auf Nährboden verimpft sich als steril erweisen, eventuell vorgefundene Mikroorganismen sind als zufällige Verunreinigungen anzusehen.

[1]) „Über einzelne während der Schwangerschaft, dem Wochenbette und bei Uterinalerkrankungen zu beobachtende Hautkrankheiten.“ Wien. med. Wochenschr. 1872, Nr. 48.

Trotzdem die klassische Beschreibung der Impetigo herpetiformis von *Hebra* unbedingt diagnostisch maßgebend sein sollte, sind im Laufe der Zeit verschiedene Zweifel aufgetaucht insbesondere in Verbindung mit der Frage der Entstehung des Leidens. Unmittelbar damit ist die Frage verknüpft, ob die Impetigo herpetiformis in ihrer klassischen Gestalt auch bei Männern anzutreffen sei, wie dies von *Káposi* zuerst berichtet wurde. Alle 5 Fälle von *Hebra* betrafen Frauen und die Krankheit trat immer in Verbindung mit Schwangerschaft (bzw. Geburt) auf. Nur solche Fälle werden von *Scherber* als typisch anerkannt. „Es ist zu betonen, daß klinisch einwandfreie Fälle nur bei Frauen gefunden wurden, stets an die Schwangerschaft gebunden waren oder wenigstens in den ersten Attacken von der Schwangerschaft den Ausgang nehmen." Daß die Impetigo herpetiformis ausschließlich bei Frauen vorkommen kann, verband *Hebra* mit der Erkrankung des weiblichen Genitales. Trotzdem die Mehrzahl der Autoren (*Jarisch*, *Besnier*, *Finger*, *Ehrmann* usw.) die Möglichkeit des Auftretens bei Männern verneinte, wurden im Laufe der Zeit immer mehr Fälle, welche Männer betrafen, veröffentlicht. Einige dieser Fälle wichen vom Typus *Hebra* mehr oder weniger ab, andere jedoch konnten im Rahmen der *Hebra*schen Beschreibung mit Fug und Recht Platz finden. Zu diesen sind die Fälle von *Polland* und *Tryb* zu rechnen. Im Fall von *Polland* war das Auftreten epidermoidaler Pusteln in Gruppen und Haufen von Fieber und schwerer Allgemeinerkrankung begleitet. Falls die Schwangerschaft für die Diagnose der Impetigo herpetiformis unumgänglich notwendig wäre, müßte für solche Fälle, wie sie *Polland* und *Tryb* beschrieben haben, ein neuer Krankheitsbegriff geschaffen werden (*Polland*). Es wäre dies eine Erkrankung von unbekannter Ätiologie mit schweren Allgemeinerscheinungen, welche sich im Wege des Blutkreislaufes verbreitet. Wir sind also doch, ungeachtet möglicher Einwände, genötigt, gewisse bei Männern vorkommende Erkrankungsfälle als veritable, dem Typus *Hebra* entsprechende Impetigo herpetiformis anzuerkennen.

Mit der Frage des Auftretens der Erkrankung bei Männern ist die Frage ihrer Ätiologie eng verknüpft. Viele der im Laufe von 50 Jahren entstandenen Theorien konnten dem Fortschritt des ärztlichen Wissens nicht standhalten.

Hebra und *Neumann* brachten die Krankheit in ein Abhängigkeitsverhältnis zur Schwangerschaft, *Hebra* besonders sah ihre Ursache in einer Erkrankung des weiblichen Genitales. *Káposi* begann auf Grund dreier Obduktionsbefunde, bei denen er eine Endometritis, eine Perimetritis und einmal Bauchfelltuberkulose festgestellt hatte, den ganzen Prozeß — in Abänderung seiner früheren Anschauungen — als pyämisch anzusehen. *Dubreuilh* vermutete als Ursache eine angeborene oder erworbene, jahrelang latente Prädisposition, *du Mesnil* eine Erkrankung des Nervensystems, *Tommasoli* eine Intoxikation infolge fehlerhalten Stoffwechsels. *Wechselmann* sah die Schwangerschaft als Bedingung des Auftretens von Impetigo herpetiformis an, die Erkrankung selbst als Folge einer Intoxikation durch Pla-



centargifte bei bestehender Insuffizienz jener Organe, welche schädliche Stoffe neutralisieren sollten, nämlich der Leber und Niere. *Scheuer* verbindet die *Seitz*sche Theorie der Entstehung der Eklampsie mit der Entstehung der Impetigo herpetiformis, sieht die Ursache in denselben Formen, welche die Eklampsie hervorrufen und als ständigen Ausgangspunkt die Placenta.

Die von *Káposi* (teilweise auch von *du Mesnil*) angeregte Theorie einer infektiösen Ursache der Impetigo herpetiformis wurde in letzter Zeit auch von *Rost* angenommen. Die Anwesenheit von eitererregenden Bakterien im Bläscheninhalt und im Blut (wie z. B. im Falle von *Borzęcki*), führte die Autoren zur Annahme, daß Mikroorganismen auf dem Blutwege die Krankheit hervorrufen können. *Rost* betrachtet die Impetigo herpetiformis als infektiösen Prozeß ohne nachweisbaren Erreger; zumindest ist dieser durch unsere gebräuchlichen Methoden nicht nachweisbar. Der Ausgangspunkt könnte die Scheide sein, die Schwangerschaft nur ein prädisponierendes Moment für das sonst auf der Scheidenschleimhaut sich latent aufhaltende Virus. Eine der Impetigo herpetiformis ähnliche Erkrankung wird von Tierärzten bei Hunden als Hundestäupe beschrieben.

Aus klinischer und anatomo-pathologischer Beobachtung wissen wir, daß die Erkrankung mit den gewöhnlichen Eitererregern, wie Staphylo- und Streptokokken, nichts zu tun hat; in allen typischen Fällen waren Blut und Bläscheninhalt steril. *Scherber* geht konsequent einen Schritt weiter und schließt alle Fälle, in denen ein durch Staphylo- und Streptokokken hervorgerufener Prozeß konstatiert wurde, von der Gruppe der Impetigo herpetiformis aus.

Bei der Erwägung der Ursache der Impetigo herpetiformis müssen wir nicht die Hautkrankheit allein, sondern auch den begleitenden Symptomenkomplex in Betracht ziehen. Neben einer genauen Analyse des Krankheitsverlaufes, der Obduktionsbefunde und der Tierversuche, können begleitende Erkrankungen mit bekannter Ursache zur Klärung der Ätiologie beitragen. Die im Jahre 1921 veröffentlichten Fälle von *Schardorn* und *Tryb* lassen vermuten, daß die Ursache in einer Störung der Funktion endokriner Drüsen zu suchen ist. *Schardorn* beobachtete bei multiparen Frauen 2 typische Fälle von Impetigo herpetiformis, welche nach operativer Beseitigung eines bestehenden Kropfes entstanden waren, und zwar im Anschluß an eine ganz charakteristische Tetania strumipriva. Der Verlauf beider Fälle war recht schwer und führte zum Tode. *Schardorn* folgert, daß die Ursache der Impetigo herpetiformis in einer Autotoxikose liegt, welche durch Veränderung der Funktion der Epithelkörperchen bedingt ist. Die Schwangerschaft schafft die Prädisposition zur Tetanie, welche bei jeder folgenden Schwangerschaft sich wiederholen kann. Die Erkrankung der Epithelkörperchen kann symptomlos bleiben und erst infolge funktioneller Veränderungen in den Genitalorganen, einer Vermehrung ihrer Aufgaben und dadurch hervorgerufener Störungen im Stoffwechsel kann die oberwähnte Erkrankung in Krämpfen ihren Ausdruck finden; nach Ablauf der Schwangerschaft kann es wiederum latent werden. Bei einer größeren Intensität der krankhaften Vorgänge können schwere



trophische Störungen in Gestalt von weit vorgeschrittenen für Impetigo herpetiformis charakteristischen Hautveränderungen sowie eine bedenkliche Allgemeinerkrankung sich hinzugesellen.

Das Entstehen der Impetigo herpetiformis wäre also bis zu einem gewissen Grade mit der Schwangerschaft verbunden; die vergrößerte Arbeitsleistung des Organismus und der Schock, den er eben durch die Schwangerschaft erleidet, würden latente Krankheitsvorgänge der Epithelkörperchen zum Vorschein bringen und die Autotoxikose zum Ausdruck kommen lassen. *Schardorn* prüfte die veröffentlichten Fälle von Impetigo herpetiformis genau auf Symptome von Tetanie und trophischen Störungen, konnte aber in den dürftigen Beschreibungen mehr oder weniger hervortretender Symptome keine genügende Grundlage zur Annahme finden, daß es sich dort um eine Insuffizienz der Epithelkörperchen gehandelt hat. Er meint nur, daß in dem Falle von *Káposi*, in dem deutliche Krämpfe aufgetreten sind, eine latente tuberkulöse Erkrankung dieser Drüsen die primäre Krankheitsursache bildete.

Der Fall von *Tryb* betraf einen Mann und das klinische Bild sowie der ganze Krankheitsverlauf sprachen zweifellos für eine typische Form der Impetigo herpetiformis. Es bestand hierbei ausgesprochene Polyurie; die Röntgenuntersuchung ergab eine Vergrößerung der Hypophyse. Es ist möglich, daß pathologische Veränderungen dieser sowie der Thymusdrüse als Ursache der Impetigo herpetiformis in Frage kommen; auf Veränderungen dieser Drüsen während der Schwangerschaft hat bereits *Wechselmann* hingewiesen. Falls solche Veränderungen beim Manne vorkommen, könnten sie das Auftreten der Impetigo herpetiformis hervorrufen. Während der Schwangerschaft wird eine Hypertrophie der Hypophyse regelmäßig vorgefunden; einmal über das physiologische Maß hinausgelangt, rufen sie leicht Funktionsstörungen in diesem Organ hervor. *Tryb* betont jedoch, dies sei nicht die alleinige Ursache, sondern nur ein wichtiges mitwirkendes Moment bei der Entstehung der Impetigo herpetiformis.

Die erwähnten Fälle lassen daran glauben, daß der ätiologische Faktor bei Impetigo herpetiformis in einer Funktionsstörung gewisser endokriner Drüsen liegt. Ebenso führt mein durch Osteomalacie komplizierter Fall zur Vermutung, daß die Entstehungsursachen beider Erkrankungen die gleichen sind.

Unsere Kranke hat bereits während zweier vorangegangener Schwangerschaften Hautveränderungen und Symptome von seiten des Knochensystems bemerkt (Schmerzen und Erschwerung des Gehens). Alle diese Erscheinungen verschwanden nach der Geburt, wiederholten sich in stärkerem Maße während der bestehenden Schwangerschaft und führten zu dem anfangs beschriebenen Bilde einer schweren Erkrankung.

Was die Osteomalacie anbelangt, so werden unter diesem Namen verschiedene, zu gleichen klinischen Symptomen führende Knochenerkrankungen zusammengefaßt (O. puerperalis, senilis und die Hungerosteomalacie nach *Edelmann*). Ätiologisch werden Veränderungen der endokrinen Drüsen, und zwar nach verschiedenen Theorien in verschiedenen Drüsen angegeben. Ätiologische Forschungen über die Osteomalacie gehen Hand in Hand mit Untersuchungen über den Kalkumsatz und dessen Änderungen während der Krankheit. Das Calcium hat in Gestalt von Kohlen- und Phosphorsalzen vor allem bei der Verknöcherung der Knorpel seine Bedeutung, ein Mangel an Ca führt jedoch außerdem zu einer Verstärkung der Reizbarkeit der Nerven. Nach einer Entfernung der Epithelkörperchen, wo es zu einer Erhöhung der Reizbarkeit sensibler und motorischer Nerven bei Auftreten der Tetanie kommt, nimmt auch die Menge von Ca im Organismus ab. Daneben treten schwere Störungen im Eiweißstoffwechsel in Erscheinung, eine Steigerung der Alkalescenz und das Vorhandensein verschiedener proteinogener Amine im Harn. Den Epithelkörperchen fällt also außer ihrer Rolle beim Kalkumsatz auch die Aufgabe zu, schädliche Abbauprodukte von Eiweißstoffen zu neutralisieren. Für den Ca-Stoffwechsel haben noch die Thymus- und Zirbeldrüse sowie das chromatoffine Gewebe der Nebenniere eine große Wichtigkeit. Eine Erkrankung des letzteren ruft Symptome von Rachitis und Osteomalacie hervor. Weiters weisen Fälle einer Heilung der Osteomalacie nach Ovariotomie daraufhin, daß eine Steigerung der endokrinen Ovarialfunktion ebenfalls zu einer Störung des Kalkumsatzes beiträgt. Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen Kalkumsatz und noch zwei endokrinen Drüsen, nämlich der Schilddrüse und Hypophyse, experimentell festgestellt; die Entfernung der Schilddrüse verursacht eine Änderung im Kalkgehalte der Milch; eine Erkrankung der Hypophyse hemmt den Verknöcherungsprozeß; auch diese Drüse verrichtet außerdem, ähnlich wie die Epithelkörperchen, die Arbeit, im Organismus entstandene giftige Stoffe unschädlich zu machen.

Der Kalkstoffwechsel hängt also nicht von einer Drüse, sondern von der Zusammenarbeit aller ab; diese oder jene Drüse, welche zeitweilig in den Vordergrund tritt, bildet nur ein Glied der Kette, die aus Störungen in der Funktion einzelner Drüsen gebildet ist. Eine einzelne Drüse als die Ursache einer Erkrankung zu isolieren, ist unmöglich, weil eben alle im engsten Zusammenhang stehen und sich untereinander in der Ausübung ihrer sekretorischen Tätigkeit vertreten, sobald sich eine von ihnen im Zustand beeinträchtigter Funktion befindet. So müssen wir auch die Osteomalacie einer Erkrankung des ganzen Komplexes endokriner Drüsen zuschreiben und in ihrer Ätiologie dieser Polyglandularität den ersten Platz einräumen.



Die Verbindung zwischen Osteomalacie und Impetigo herpetiformis in meinem Falle erlaubt es, die Ätiologie der letzteren Erkrankung von einem anderen Gesichtspunkte aus als bisher zu betrachten. Die Kranke hat gleichzeitig mit den Hautveränderungen Beschwerden seitens des Knochensystems (Schmerzen, Erschwerung des Gehens) bemerkt. Mit Aufhören der Schwangerschaft verschwanden beide Erkrankungen gleichzeitig, um bei der nächsten wiederum gleichzeitig aufzutreten. Während der letzten (gegenwärtig bestehenden) Schwangerschaft sind die Veränderungen von seiten der Haut und Knochen zum Maximum ihrer Intensität gelangt. Die Grundlage, auf welcher sich die Erscheinungen der Impetigo herpetiformis entwickelten, war also vermutlich die gleiche wie diejenige der Osteomalacie, d. i. eine Störung in der Funktion endokriner Drüsen. Die Impetigo herpetiformis tritt meistens bei Multiparen auf; die gesteigerte Arbeit des gesamten Organismus während der Schwangerschaft hat naturgemäß eine Steigerung der Funktion endokriner Drüsen zur Folge. Es kann nun leicht vorkommen, daß dies zu ihrer Erschöpfung und auf diesem Wege zum Auftreten der für Impetigo herpetiformis charakteristischen Erscheinungen führt. Sobald der Organismus nach erfolgter Geburt zu seiner normalen Arbeit zurückkehrt, wird auch das Gleichgewicht im System der endokrinen Drüsen wiederhergestellt, die Kranke erlangt ihre volle Gesundheit wieder. Wenn die Veränderungen im innersekretorischen System jedoch zu weit vorgeschritten sind, so daß die Rückkehr zum physiologischen Gleichgewicht nicht mehr ganz möglich ist, dann dauern die Symptome der Impetigo herpetiformis auch nach der Geburt an, ja, sie können einen ungünstigen Verlauf nehmen. Waren nur einige Drüsen erkrankt, dann können andere ihre Funktion bis zu einem gewissen Grade übernehmen. Sind aber alle in ihrer Gesamtheit durch irgendwelche Schädlichkeiten in ihrer normalen Funktion gestört, dann kann der Organismus nicht mehr zur Norm zurückkehren. Gewisse Drüsen scheinen eine hervorragende Wichtigkeit zu besitzen; es können z. B. während einer Erkrankung der Ovarien die Epithelkörperchen ihre Tätigkeit unterstützen, wie ja die letzteren überhaupt eine besondere Rolle im Organismus spielen. Ihre Aufgabe ist es, im Organismus gebildete Gifte und deren Einfluß unschädlich zu machen (*Pineles*, *Vassale* und *Generali*); andererseits können gewisse endokrine Drüsen selbst giftige Stoffe produzieren. Deswegen wurden so viele Erkrankungen mit den Epithelkörperchen in Verbindung gebracht, z. B. die Osteomalacie, Rachitis, Eklampsie, Myotonie, Myasthenie, Paralysis agitans usw. Bei der Osteomalacie sind Veränderungen in den Epithelkörperchen festgestellt worden; die Tetanie, welche wir nach Exstirpation der Epithelkörperchen beobachten, ist oft von Erscheinungen der Osteomalacie begleitet. Es scheint, daß die Bedeutung der Epithelkörperchen über die anderen



endokrinen Drüsen dominiert. Ihre Schädigung gleichzeitig mit anderen Drüsen ist nur schwer reparationsfähig, weil eben die anderen nicht imstande sind, ihre Tätigkeit zu übernehmen. Den Verlust aller 4 Epithelkörperchen kann kein Lebewesen überleben. Während der Schwangerschaft tritt die Impetigo herpetiformis und die Osteomalacie mit Vorliebe auf, während der Schwangerschaft werden auch endokrine Drüsen hypertrophisch, so die Hypophyse und vor allem die Epithelkörperchen, darum können auch die erwähnten Erkrankungen während dieser Zeit leicht in Erscheinung treten.

Die Annahmen von *Schardorn* und *Tryb* über die Ätiologie der Impetigo herpetiformis scheinen richtig zu sein. Im Fall von *Schardorn* bildete die Entfernung der Epithelkörperchen das auslösende Moment für das Auftreten der Impetigo herpetiformis. Gewiß waren andere endokrine Drüsen im Stadium der Hypofunktion und konnten nach einem solchen Schock, wie die Entfernung der Epithelkörperchen, das allgemeine Gleichgewicht nicht mehr erhalten. So trat denn zugleich mit den Symptomen der Tetania strumipriva die schwere Hautkrankheit auf. Denn ohne die großen endokrinen Drüsen: Hypophyse, Epithelkörperchen, chromatoffines Gewebe und bronchiogenes System kann der Mensch nicht leben.

Die unmittelbare Ursache für das Auftreten der Impetigo herpetiformis läßt sich nicht mit Sicherheit angeben. Vielleicht sind angeborene Zustände im innersekretorischen System — im negativen Sinne —, chronische latente Erkrankungen sowie chronische Autotoxikosen, Tuberkulose, Lues usw. die Ursache für eine Schädigung der Funktion endokriner Drüsen, die Schwangerschaft hierbei das auslösende Moment. Die Impetigo herpetiformis tritt wie erwähnt, meistens bei Multiparen auf, wo die endokrinen Drüsen durch einige Schwangerschaften und wiederholte Steigerung ihrer Funktion bereits geschwächt sind. Die endokrinen Drüsen, welche die oben besprochene Rolle in der Entstehung der Osteomalacie spielen, haben auch die Aufgabe, Produkte des Eiweißstoffwechsels unschädlich zu machen (*Weill*). Ein Ausfall der Funktion der Epithelkörperchen kann einmal zur Tetanie führen, ein anderes Mal zur Entstehung der Osteomalacie und der Impetigo herpetiformis beitragen. Infolge geschädigter Funktion dieses so wichtigen Organs kommt es zur Anhäufung höherer Abbauprodukte von Eiweißstoffen, zur Vergiftung des Organismus und zu einer schweren Erkrankung. So würde sich die Vermutung *Ziemanns*, die Ursache der Impetigo herpetiformis wäre eine Autotoxikose, bedingt durch Störungen des innersekretorischen Gleichgewichts, als richtig erweisen.

Ich meine, daß in meinem Falle eben diese Erkrankung der endokrinen Drüsen die Krankheitsgrundlage bildete. Einerseits führte sie durch Störungen im Kalkumsatz zur Osteomalacie, andererseits ver-



ursachte eine fehlerhafte Funktion der entgiftenden Organe die Vergiftung des Organismus durch Abbauprodukte von Eiweißstoffen. Die Schwangerschaft bildete dabei das auslösende Moment. Es liegt jedoch auf der Hand, daß Erkrankungen der endokrinen Drüsen auch bei Männern vorkommen können, und zwar zeichneten sie sich in den veröffentlichten Fällen durch einen recht schweren Verlauf aus. Die in ihrer Tätigkeit beeinträchtigten endokrinen Drüsen konnten sich untereinander nicht vertreten, weil sie eben alle affiziert waren; als Folge erschien dann die Impetigo herpetiformis. Auch im Falle von *Káposi* dürften Veränderungen in den Epithelkörperchen im Vordergrund gestanden sein (Krämpfe), im Falle von *Tryb* konnten nur Veränderungen in der Hypophyse bemerkt werden.

In logischer Folge muß man annehmen, daß typische Fälle von Impetigo herpetiformis auch bei Kindern, bei Frauen außerhalb der Schwangerschaft und im Klimakterium, ja, was das wichtigste ist, auch bei männlichen Individuen vorkommen können. Es war doch die Osteomalacie früher nur als eine Erkrankung des weiblichen Geschlechtes bekannt; heute wissen wir, daß sie auch bei Männern (als Hungerosteomalacie) vorkommt, weil eben ihre Ursache nicht im Ovarium, sondern in anderen endokrinen Drüsen liegt.

Auch die Impetigo herpetiformis kann als Ausdruck einer Erkrankung endokriner Drüsen, ohne Unterschied in Alter und Geschlecht auftreten.

Die Vermutung, es handle sich um eine Vergiftung des Organismus, hat schon *Linser* ausgesprochen. In jeder Gravidität sollen gewisse Giftstoffe gebildet werden, und für die normale Schwangerschaft ist es nötig, daß die Giftstoffe durch entsprechende Gegengifte unschädlich gemacht werden. Falls es an diesen Gegengiften fehlt, wird die Schwangerschaftstoxikose manifest. Man muß dann einen Zuschuß an Gegengiften dem Organismus einverleiben in Gestalt des Serums gesunder Schwangerer. Die von *Linser* so behandelten Fälle von Impetigo herptetiformis ergaben zwar einen günstigen Ausgang; es handelte sich allerdings wahrscheinlich nicht um typische Fälle, sondern um andere Schwangerschaftsdermatosen.

Im Falle von *Rost* gab die Behandlung mit dem Serum einer gesunden Schwangeren kein günstiges Resultat; demgegenüber war in meinem Falle das Ergebnis ein bemerkenswert gutes. Die Veränderung in der Funktion endokriner Drüsen war offenbar noch nicht bis zur äußersten Grenze vorgeschritten; der Zuschuß derjenigen Stoffe, welche die erkrankten Drüsen nicht mehr produzieren konnten, hat nicht nur die schädlichen Giftstoffe neutralisiert, sondern auch die Tätigkeit der Drüsen unterstützt, so daß sie ihr Gleichgewicht wieder zu erlangen vermochten. Die krankhaften Erscheinungen verschwanden und zwar



nicht nur für die Zeit der Anwendung des Serums, sondern definitiv und traten auch nach Aufhören der Behandlung nicht mehr auf. Im Falle von *Rost* waren m. E. die Veränderungen in den Drüsen und die Vergiftung des Organismus dermaßen intensiv, daß das Serum seine Heilwirkung nicht mehr entfalten konnte.

Zusammenfassung:

Die Impetigo herpetiformis ist eine Allgemeinerkrankung des Organismus mit typischen, von *Hebra* und *Káposi* beschriebenen Kennzeichen.

Sie kann ohne Unterschied im Alter und Geschlecht des befallenen Individuums auftreten.

Ihre Ursache liegt in Veränderungen der Drüsen mit innerer Sekretion, welche eine Vergiftung des Organismus mit Stoffwechselprodukten zur Folge haben und zwar auf der Grundlage einer Herabsetzung der Entgiftungsfunktion dieser Drüsen (hauptsächlich der Epithelkörperchen und der Hypophyse).

Die Behandlung von an I. h. erkrankten Schwangeren mit Serum gesunder Schwangerer bringt günstige Resultate, wenn die krankhaften Veränderungen nicht allzuweit vorgeschritten sind.

Literatur.

Ausführliche Literaturangabe bis zum Jahre 1911. *Scheuer*, Hautkrankheiten sexuellen Ursprungs bei Frauen. Berlin—Wien 1911. — *Ziemann*, Über Impetigo herpetiformis. Dermatol. Zeitschr. **23**. 1916. — *Polland*, Impetigo herpetiformis bei einigen Knaben. Dermatol. Zeitschr. **27**. 1919. — *Rost*, Über Impetigo herpetiformis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **131**. — *Schardorn*, Über Impetigo herpetiformis. Arch. f. Derm. B. 132. — *Tryb*, Beitrag zur Ätiologie der Impetigo herpetiformis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **132**. 1921. — *Assmann*, Über Impetigo herpetiformis. Dermatol. Wochenschr. **73**, H. 43. — *Biedl*, Innere Sekretion. I. II. 1913. — *Weil*, Die innere Sekretion. 1921. — *Jaschke*, Normale und pathol. Physiologie der Geburt. Handbuch der gesamten Frauenheilkunde. Leipzig 1914. — *Schlesinger*, Osteomalacie und osteomalacieartige Erkrankungen. Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 18. — *Bauer*, Kalkstoffwechsel und innere Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 26. — *Linser*, Über Hauterkrankungen bei Schwangerschaft und deren Heilung. Dermatol. Zeitschr. **18**. — Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion in *Kraus-Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1919. — *Brugsch*, Pluriglanduläre Insuffizienz endokriner Blutdrüsen — multiple Blutdrüsensklerose, ebenda. — *Zubrzycki*, Pochodne białka łożyskowego i ich działanie trujące. Kraków 1915.



Gruppierte Comedonen mit „pseudolupösen" Infiltraten an der Stirn bei Kindern.

Von

A. Kissmeyer,
ehem. Assistent.

(Aus der Hautabteilung von Finsens medizinischem Lichtinstitut zu Kopenhagen [Dir. *A. Reyn*].)

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Januar 1922.)

Ein jetzt ziemlich selten erwähntes Krankheitsbild scheinen die fast gleichzeitig von *Radcliffe Crocker* und *Colcott Fox* 1882 beobachteten an der Stirn und in den Schläfengegenden lokalisierten, gruppierten Comedonen bei Kindern zu sein. *Fox* hatte im März 1883 als erster einen Fall in der Dermatologischen Gesellschaft zu London demonstriert, 1884 wurde ein Fall von *Stephen Mackenzie* daselbst vorgestellt und im selben Jahre konnte *Radcliffe Crocker* im Lancet einen Bericht über zwölf solche Fälle geben. Das Leiden schien ein nicht zu seltenes besonders bei armen Kindern zu sein, und in den nächsten Jahren, von 1884—1889, erschienen mehrere Publikationen über dieses Krankheitsbild (von *Julius Caesar*, *T. J. Verral* u. a.). Später hat aber das Leiden weniger Interesse gefunden und in den größeren Handbüchern wird es nur kurz und ausnahmweise erwähnt, selbst dort nicht, wo die Acne eine breitere Darstellung findet.

Es erscheint daher nicht ganz unberechtigt auf dieses eigentümliche Leiden nochmals aufmerksam zu machen, zumal ich vor einiger Zeit an Finsens medizinischem Lichtinstitut zwei Brüder mit solchen gruppierten Comedonen an der Stirn beobachten konnte.

K. J., 10jähriger Knabe[1]), hat seit 3 Monaten an der Stirn eine Hautaffektion, die sich in der letzten Zeit auch an dem angrenzenden Teil des Haarbodens ausgebreitet hat. Die Affektion präsentiert sich als ziemlich dicht gestellte teils comedonen-, teils mehr milienähnliche Elemente ohne Entzündungserscheinungen, keine Pusteln. Die Affektion ist an dem mittleren und oberen Teil der Stirn bis in die Schläfengegenden und im vorderen Teil des Haarbodens lokalisiert.

Außer diesen Elementen sieht man ziemlich zahlreiche *kleine bräunliche Flecke*, die nicht das Aussehen von Pigmentflecken, viel mehr bei Betrachtung

[1]) Die beiden Fälle wurden in der 145. Sitzung der Dänischen Dermatologischen Gesellschaft am 4. Februar 1920 demonstriert.



mittels Diaskopie *denselben Charakter wie Lupusknötchen haben;* sie sind jedoch kleiner als die gewöhnlichen Lupusinfiltrate und finden sich zwischen den comedonenähnlichen Elementen in verschiedener Menge zerstreut.

P. J., 11 jähriger Knabe, Bruder des obenstehenden. Er bekam zu derselben Zeit wie der Bruder einen ganz ähnlichen Ausschlag mit derselben Lokalisation. Auch bei ihm findet man außer den comedonenähnlichen Elementen die eigentümlichen bräunlichen Infiltrate.

Als *Ätiologie* des Ausschlags, der, wie erwähnt, seit drei 3 Monaten bestand, gaben beide Brüder selbst an, daß sie zu derselben Zeit eine Brillantine gebraucht hätten und daß der Ausschlag im Anschluß hieran sich gebildet hätte. Man konnte die Brillantine nicht untersuchen, da von ihr nichts mehr existierte. Die beiden Patienten wurden lokal mit Quarzlicht behandelt in Sitzungen von 20—25 Minuten. Hierdurch wurde eine starke Abschuppung erzielt und die Affektion schwand bei dem jüngeren Bruder nach wiederholter Behandlung vollständig. Der ältere Bruder verunglückte 3 Monate nach Beginn der Behandlung, zu einer Zeit, da die Affektion noch nicht vollkommen geschwunden war.

Diese Fälle schließen sich ziemlich eng an die früher von den erwähnten Autoren beobachteten, indem es sich auch hier um eine an der Stirn lokalisierte Affektion von gruppierten comedonähnlichen Elementen bei Kindern handelt. Die Beobachtung der bräunlichen Infiltrate, die bezüglich ihres physikalischen Charakters eine große Ähnlichkeit mit Lupusknötchen hatten, ist jedoch, so weit ich sehen kann, neu. Ich werde auf diese später, in Verbindung mit der histologischen Beschreibung der Affektion, wieder zurückkommen.

Die ersten Fälle dieses Krankheitsbildes sind, wie schon erwähnt, die von *Radcliffe Crocker* und *Colcott Fox* 1882 beobachteten. *Crocker* hatte damals 12 Fälle observiert, meistens bei Knaben; die jüngsten observierten Patienten waren ein 12 und ein 14 Monate altes Kind, dann ein $3^1/_2$jähriges, sonst waren die Kinder meistens etwas größer, bis 12 Jahre alt. Die Lokalisation war immer die Stirn von der Haargrenze bis an die Augenbrauen, bei den Mädchen auch in den Schläfengegenden, in einigen Fällen auch hinter den Unterkiefern. Die Comedonen waren schwarz, der Pfropf ließ sich nur schwer ausdrücken, schien nur aus wenig Fett zu bestehen, dagegen mehr aus Epithel. Als ätiologische Momente nimmt *Crocker* die Feuchtigkeit und Hitze an, die sich unter dem Hutleder bildet.

Im selben Jahre (1884) hatte *Julius Caesar* über 20 solcher Fälle berichtet, davon 15 Knaben und 5 Mädchen, 2—11 Jahre alt; in mehreren Fällen stammten die Kinder aus derselben Familie (auch *Crocker* hatte drei Schwestern mit demselben Leiden gesehen). Endlich konnte *Colcott Fox* 1888 über 40 Fälle von dieser Krankheit bei Kindern berichten, davon mehrmals Mitglieder derselben Familie. Die meisten waren zwischen 5 und 9 Jahre alt, das jüngste kaum 2 Jahre, das älteste 17 Jahre;



von 36 waren 26 Knaben. *Fox* hat die Beobachtung gemacht, daß die Affektion sich meistens im Frühjahr entwickelt, in einigen Fällen scheint sie auch während des Winters spontan zu verschwinden. Auch er fand den Comedoinhalt mehr aus Epithel als aus Fett bestehend. Außerdem wurde von *T. Jenner Verrel* 2 Fälle bei einem 8- und einem 10jährigen Knaben beobachtet. Dagegen scheinen mir die Fälle von *George Thin, Wetherell* und *Sympson* nicht hierher zu gehören, weil diese Erwachsene betrafen, wenn auch in *Wetherells* Fall das Leiden seit der Kindheit bestand; es ist der Beschreibung nach mehr als ein sog. „Comedonennaevus“ aufzufassen. Auch *Crocker* trennt diese oft gruppierten Comedonen bei Erwachsenen von der in Rede stehenden Affektion der Kinder. Das Leiden scheint später nur wenig Aufmerksamkeit gefunden zu haben. Außer von den erwähnten englischen Autoren wird es von *Haddon* und später von *Sequeira* in seinem Handbuch (1911) erwähnt, endlich von *McLeod* und *Graham Little* (1920). *Stellwagon* und *Pusey* haben beide in ihren Handbüchern die Affektion beschrieben, geben jedoch an, daß das Leiden in Amerika äußerst selten ist, ja, *Stellwagon* hatte überhaupt keinen Fall gesehen. In den französischen Handbüchern wird die Affektion von *Brocq* erwähnt, ebenso von *Thibierge* in „La Pratique dermatologique“, der auch selbst einige Fälle gesehen hat. Sonst habe ich sie nicht in der französischen wie auch nicht in der deutschen Literatur erwähnt gefunden.

Obwohl also dieses Krankheitsbild gar nicht so selten zu sein scheint, so ist es doch entweder nicht allgemein bekannt oder es hat keine größere Aufmerksamkeit geweckt.

Was die *Ätiologie* betrifft, so nimmt *Radcliffe Crocker* eine Irritation des Hutleders an in Verbindung mit Hitze und Feuchtigkeit; bei den ganz kleinen Kindern nur die Feuchtigkeit, die an der Stelle entsteht, wo das Kind das Haupt während des Stillens gegen die Mutterbrust stützt. Wie schon erwähnt, haben in meinen Fällen die Patienten selbst eine Brillantine als Ursache des Leidens angegeben. Daß Öleinreiben der Haut einen ähnlichen Ausschlag erzeugen kann, ist nicht unbekannt. *Graham Little* gibt an, solche Eruptionen nach Campheröleinreibungen bei Kindern gesehen zu haben und solche Fälle sind auch bei Erwachsenen beobachtet worden, so von *Mc Leod.* Ich kann auch hier an den zahlreichen Fällen von gruppierten Comedonen an den Handrücken und im Gesicht bei Arbeitern, die mit Solaröl in Berührung kommen, erinnern, die von *E. Hoffmann, Oppenheim* u. a. beschrieben wurden. Die Entstehungsweise ist wohl einfach die, daß das in die Haarfollikeln eingeriebene Öl als Irritans wirkt und so eine Art irritative Entzündung entsteht, infolge welcher die Comedonenbildung zustande kommt, wobei wohl auch die Verstopfung der Follikel mitwirkt.



Eine einheitliche Ursache dieses Leidens gibt es also wohl kaum, aber die verschiedenen ätiologischen Momente haben gemein, daß sie als ein Irritament wirken, teils ein mechanisches (vielleicht auch chemisches?), wie das eingeriebene Öl, teils ein mehr physikalisches, wie die Hitze und Feuchtigkeit; dabei spielen vielleicht auch Schmutz usw. eine Rolle, da das Leiden in den meisten Fällen als eine Armenkrankheit auftritt. *Crocker* gibt an, daß in einigen seiner Fälle auch Seborrhöe bestand; ich will jedoch auf die Frage der Seborrhöe bei Kindern hier nicht näher eingehen; bemerkenswert ist jedenfalls, daß sowohl *Crocker* als *Fox* angeben, den Comedoneninhalt nicht aus Fett, sondern aus desquamiertem Epithel bestehend gefunden zu haben. Was nun endlich die Frage der Infektion betrifft, die von einigen Autoren, auf das häufige familiäre Vorkommen gestützt, supponiert wird, so muß ich dazu sagen, daß eine solche Möglichkeit natürlich immer vorliegt, besonders in Verbindung mit Hitze und Feuchtigkeit, daß aber das familiäre Auftreten sich sehr wohl anders erklären läßt, wie in meinen Fällen, wo die beiden Brüder dieselbe Brillantine gebraucht hatten. Mit Rücksicht auf die von *Little*, *McLeod*, *Hoffmann*, *Oppenheim* u. a. gemachten Erfahrungen mit Ölirritation bin ich selbst der Überzeugung, daß *als Ätiologie viel mehr ein mechanisch-physikalisches Moment anzunehmen ist als ein infektiöses.*

Für meine Fälle eigentümlich waren — außer den comedoähnlichen Elementen — die bräunlichen Infiltrate, die ich in den früheren Publikationen nicht erwähnt gefunden habe. Diese hatten klinisch nicht das Aussehen von Pigmentflecken, sondern hatten vielmehr die für Lupusknötchen charakteristische „matte Transparenz"; daß es sich doch hier um Lupusinfiltrate nicht handelt, zeigte u. a. der klinische Verlauf; die Infiltrate waren auch kleiner und nicht so regelmäßig wie die gewöhnlichen Lupusknötchen. Diese für die hier besprochenen Fälle so eigentümlichen Infiltrate finden durch das histologische Bild ihre Erklärung.

In keinem der früher mitgeteilten Fälle werden mikroskopische Untersuchungen erwähnt.

Ich habe bei meinen Patienten im ganzen vier Stückchen zur Mikroskopie excidiert. An diesen Präparaten habe ich nach gewöhnlicher Alkoholfixierung die folgenden *histologischen Veränderungen* nachweisen können.

Das für das histologische Bild Charakteristische sind teils die *erweiterten cystenähnlichen Follikel*, teils die zwischen diesen in dem Papillarkörper und am mittleren Corium gefundenen *Infiltrate*. Die *cystenartigen Erweiterungen* befallen nur einzelne der in den Schnitten beobachteten Follikel. (Die Comedonen waren ja auch nicht dicker gestellt, als daß sich zwischen diesen zahlreiche normale Lanugohaarfollikel befanden.) Die erweiterten Follikel zeigten die für den Co-



medonen gewöhnliche Form, die flaschenförmige Erweiterung mit schmalerem Hals; sie sind von einer geringen Menge verhornter amorpher Masse gefüllt und haben eine von Hornlamellen gebildete Hülle. Die Follikelwand besteht aus einigen Epithelreihen, ist oft wegen der bedeutenden Erweiterung etwas abgeflacht. In den Präparaten sind auch Stellen, wo die Follikelwand wie die Comedonenhülle zerstört ist, so daß sich ein Hohlraum gebildet hat, der direkt in einem Zellinfiltrat liegt (Abb. 1). Was die im oberen Teil der Cutis liegenden *Zellinfiltrate* betrifft, so sind diese, außer einzelnen perivasculär oder diffus liegenden

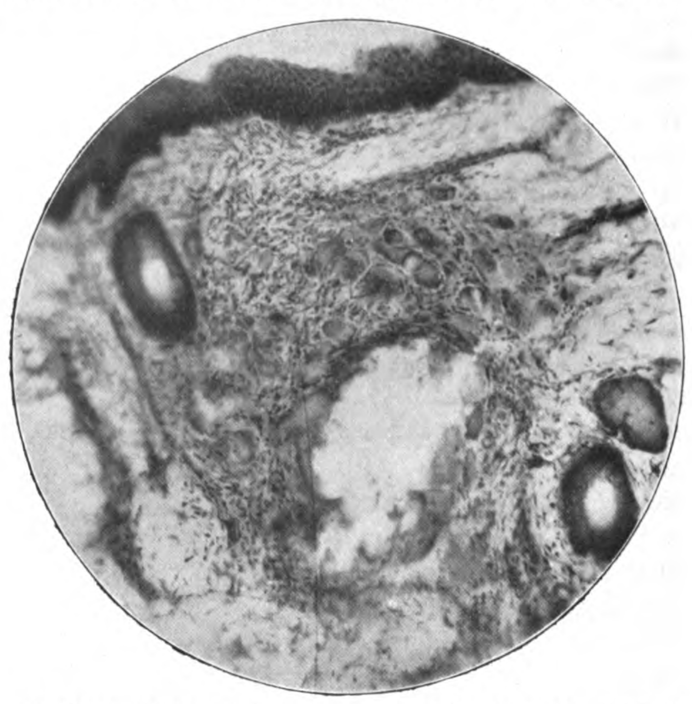


Abb. 1. (Carbol-Methylgrün-Pyroninfärbung.) Comedonenähnliche Zyste, deren Wand zerstört ist; um dieses Infiltrat mit zahlreichen Riesenzellen. Die stark (wie schwarz) gefärbten Zellen sind Mastzellen.

lymphcytoiden Zellen, wesentlich um den Follikel angeordnet, nicht nur um den erweiterten cystischen, sondern auch um wesentlich normalen Follikel. Sie liegen entweder den Follikel ganz umgebend oder nur an der einen Seite und füllen oft den ganzen Raum zwischen zwei Follikeln aus, indem sie ein wahres cutanes Infiltrat bilden bis an die — öfters etwas abgeflachte — Epidermis. Oft sind die Infiltrate ziemlich scharf abgegrenzt; sie bestehen teils aus lymphocytoiden Zellen, Plasmazellen und jungen Bindegewebszellen, teils aus einer enormen Menge von Mastzellen und vielen Riesenzellen (Abb. 2). Diese sind teils von gewöhnlicher Größe und Form mit wandständiger Anordnung der Kerne, teils sind sie sehr groß von unregelmäßiger Form, aber auch meistens

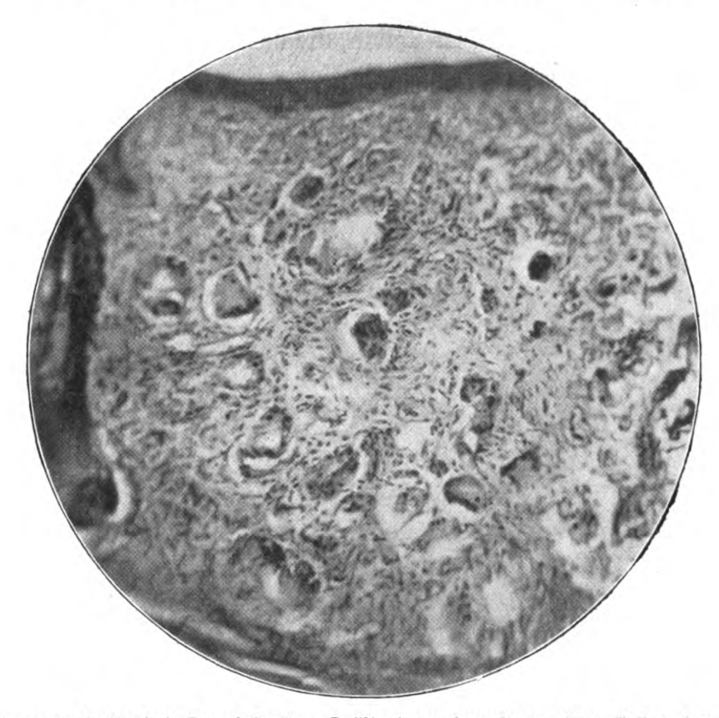


Abb. 2. (Hämatoxylin-Eosin.) Pseudolupöses Infiltrat aus lymphozytoiden Zellen, jungen Bindegewebszellen, Plasmazellen, Mastzellen und Riesenzellen bestehend. Links nicht erweiterte Follikel.

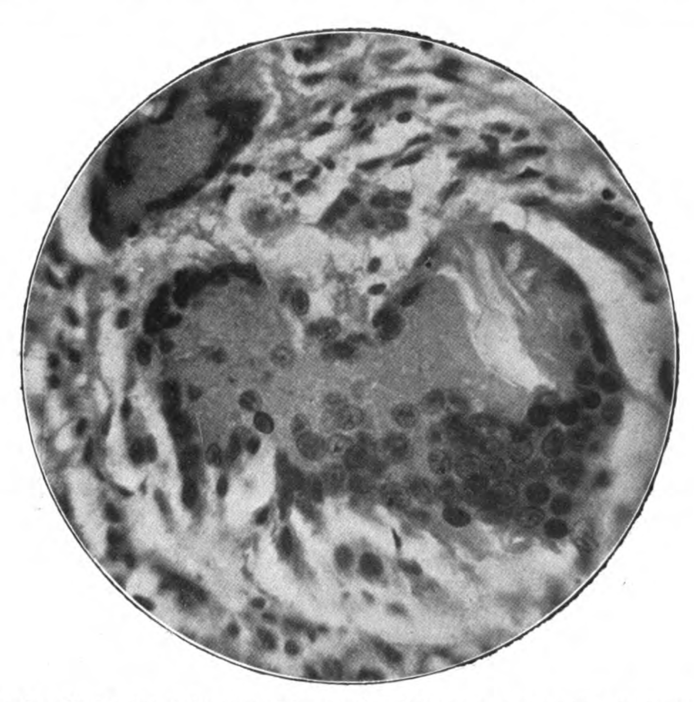


Abb. 3. (Hämatoxylin-Eosin.) Sehr große Riesenzellen (Chorioplax), aus zwei zusammengeflossenen entstanden, aus einem „pseudolupösen“ Infiltrat.

mit peripheren Kernen. Diese Zellen, die man fast „Riesen-Riesenzellen" nennen könnte, und die sich mit Carbol-Methylgrün-Pyronin hellrot färben, sind wohl als Chorioplasten im Sinne *Unnas* aufzufassen. Solche sind dann oft wieder konfluiert, so daß Bildungen entstehen mit schlecht gefärbtem Zentrum, peripher gelegenen Kernen und fast girlandenförmigem Rand (Abb. 3); um diesen angeordnet findet man dann lymphocytoide Zellen, einzelne Plasmazellen und zahlreiche Mastzellen, dagegen keine eigentlichen epitheloiden Zellen. Sonst findet man in der Cutis, wie schon erwähnt, eine geringe diffuse und perivasculäre Zellinfiltration und vielleicht ein geringes entzündliches Ödem.

In diesen Zellenhäufchen, die oft vollkommen scharf begrenzt sind wie ein Lupusknötchen, sehe ich eine natürliche Erklärung der bräunlichen lupusähnlichen Infiltrate der Haut. Wirklich ist das in Abb. 2 abgebildete Infiltrat einem Lupusknötchen überraschend ähnlich. Das ganze Bild hat also mit dem einer tuberkulösen Entzündung sehr viel Ähnlichkeit. Jetzt wissen wir ja, daß bei der gewöhnlichen Acne die perifollikulären Infiltrate außer den gewöhnlichen Entzündungszellen auch oft Riesenzellen enthalten können (*Ehrmann*, *Unna* u. a.), besonders bei chronischen mehr indurierten Fällen (*Frieboes*). Nach *Unna* soll die hyperplastische Entzündung der Cutis bei der Acne außer durch ihr regelmäßiges Kulminieren um die Follikel und die Mischung aller Zellgattungen sich hauptsächlich durch die gänzlich oder fast gänzlich fehlende Degeneration der Zellarten charakterisieren. Ein Infiltrat jedoch, wie das auf Abb. 2 abgebildete, ist wohl mehr dem Follikel juxtaponiert als in besonders intimer Verbindung mit diesem, wie man es ja auch oft bei einem lichenoiden Tuberkulide sehen kann. Auch ist die Struktur ja, wie schon erwähnt, hier die eines wohl abgegrenzten Plasmoms, während sonst meiner Auffassung nach die bei Acne vorkommenden Riesenzellen mehr zerstreut zwischen den übrigen Zellformen liegen und so der Eindruck des ganzen Infiltrats ein mehr bunter ist. Die Riesenzellen sind, wie beschrieben, teils ziemlich regelmäßig rund oder oval mit peripherem Kernkranz, teils sind sie auch mehr unregelmäßig und endlich kommen die erwähnten sehr großen Riesenzellen vor (wie man sie auch bei Lupus sehen kann), deren Form und Aussehen auf ein Zusammenfließen mehrerer homogenisierter Zelleiber deutet, indem sie oft wie einen serpiginösen Rand haben (wie auf Abb. 3 gesehen).

Muß man also — wie ich selbst meine — den ätiologischen Momenten, dem klinischen Aussehen und dem Verlauf nach die Auffassung aufrechthalten, daß dieser Hautausschlag nicht tuberkulöser Natur ist, so muß man doch erkennen, daß der histologische Bau ein für Acne und Comedone ganz ungewöhnlicher ist, und besonders haben die eigentümlichen bräunlichen Infiltrate Anspruch auf großes Interesse, daß solche, soweit



ich sehe, früher nicht beschrieben sind und sie sowohl klinisch als histologisch große Ähnlichkeit mit den spezifischen Plasmonen haben[1]).

Zusammenfassend kann man also das hier mitgeteilte Krankheitsbild so beschreiben: Eine wahrscheinlich im Anschluß an Einreibungen mit Brillantine entstandene, an der Stirn und dem vorderen Teil des Haarbodens lokalisierte Eruption von comedonenähnlichen Elementen und kleinen bräunlichen Infiltraten der Haut. Mikroskopisch findet man außer cystischen (Comedonen-) Erweiterungen einiger Follikel im Papillarkörper und mittleren Teil der Cutis eine bedeutende Infiltration. Diese Infiltrate sind teils eng an die Follikel angelagert, teils bilden sie zwischen diesen oft scharf begrenzte Infiltrate, die in mehreren Hinsichten einem spezifischen Granulom ähnlich sind. Die Zellen dieser Infiltrate sind meistens sog. Lymphocytoiden, dazwischen auch einige Plasmazellen und Fibroblasten, viele Mastzellen und sehr reichliche, oft große und unregelmäßige Riesenzellen.

Die Affektion muß vorläufig als eine besondere Comedonenform mit perifollikulären „pseudolupösen“ Infiltraten dastehen.

Literatur.

Außer in den Handbüchern wird dieses Krankheitsbild in den folgenden Arbeiten besonders erwähnt: *Caesar*, The Lancet 1884, **1**, 1188. — *Crocker, R.*, The Lancet **1**, 704, 1884, auch ebenda **2**, 813. 1888. — *Fox, C.*, The Lancet **1**, 665. 1888. — *Little, G.*, Journ. of Derm. u. Syphil. **32**, 127. 1920. — *Verral*, The Lancet **2**, 792. 1888.

Für die Überlassung der Fälle spreche ich meinem ehemaligen Chef, Direktor *A. Reyn*, meinen besten Dank aus.

[1]) *Frieboes* macht doch in seinem „Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten“ 1921 darauf aufmerksam, daß bei Glasdruck die Transparenz des Acneinfiltrats ein an ein Lupusknötchen erinnerndes Aussehen haben kann.



Über das Herkommen lipoider Zellgranula.

Von
Prof. **C. Kreibich.**

(Aus der deutschen Dermatologischen Universitätsklinik in Prag.)

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Januar 1922.)

Während sich die Herkunft des sudanophilen alkohol*unlöslichen* Myelins aus dem Kern an Herzmuskel, Prostata, Nebenniere, Corpus luteum, Chromatophoren gut zeigen läßt, ist die Abstammung alkohol*löslichen* Lipoids bisher unbewiesen. Für gewöhnlich nimmt man an, daß es aus dem Protoplasma stammt, in dem es ja liegt. *Dyson* will mit der Myelinfärbung im Kerne sich blau färbende Körnchen, die er als Lipoid anspricht, nachgewiesen haben; doch ist seine Beobachtung weder für die Lipoidnatur, noch für die Kernabstammung genügend beweisend. Die Myelinfärbung trennt Myelin und Lipoid nicht genügend voneinander. Die Myelinfärbung weist quantitativ nicht mehr Myelin nach als Sudan; da sich nun mit Sudan im Kern, also innerhalb der Kernmembran, niemals alkohollösliches Lipoid nachweisen läßt, so können die blauen Körner, die *Dyson* sah, nur auf Lipoid bezogen werden, das der Kernwand aufgesessen ist und das ebensogut aus dem Kern wie aus dem Protoplasma stammen kann. Der Beweis, daß sie aus dem Kern stammen, ist noch zu erbringen und hierzu erscheint mir Sudan geeigneter, weil es Myelin und Lipoid besser trennt, den geringeren Eingriff als die Lackmethode darstellt und daher durchsichtigere Bilder liefert, die Herkunft dieser Körper zu studieren. Gerade aber letzteres Studium gehört zu den schwierigsten histologisch technischen Problemen und meine Untersuchungen, die sich auf ein halbes Jahr erstreckten, hätten nur bei einem Wahrscheinlichkeitsresultat geendet, wäre nicht im Verlauf ein Objekt gefunden worden, an dem sich die Abkunft alkohollöslichen Lipoids aus dem Kern beweisen ließ.

Die Tatsache, daß z. B. in Epithelien das Lipoid zunächst nur um den Kern gelagert ist, ist zwar ein Hinweis, aber noch kein Beweis



für seine Kernnatur. Beweisender sind schon die feinen fädigen Verbindungen, die die Lipoidtropfen untereinander zeigen, weil sich dieselben bisher bei allen Kernderivaten gefunden haben. Der letzte Beweis aber, die feinen Verbindungsfäden vom Kern zum Tropfen, sind eben beim Lipoid so schwer zu erbringen. Viel wichtiger als die Färbung ist die Fixation des Gewebes. Uns bewährte sich am besten *Friedmanns* Modifikation der Chromosmiumsäure *Flemmings*: Osmiumsäurelösung (1 proz.) 0,5, Chromsäurelösung (1 proz.) 7,0, Eisessig 0,3. Fixation einige Stunden, Auswässern 24 Stunden, Formol 12 Stunden; natürlich ausschließliche Verwendung des Gefrierschnittes. Färben in Sudan (original Grübler) und Hämatoxylin, protrahierte Färbung in sehr verdünnter Lösung von *Giemsa,* Cressylechtviolett oder Mallory (1 Tropfen auf 20—30 ccm Wasser, Differenzieren mit Lithiumcarbonat), Beobachtung in Glycerin.

Es wurden untersucht Granulationen mit frischer Überhäutung, Para- und Hyperkeratosen, Cancroide, spitze Condylome, Peritoneum von Frosch und Meerschweinchen usw.

In jungen Epithelien enthalten die höheren Zellen reichlich Lipoid und es läßt sich vielfach zeigen, daß die Tropfen an einem Netz hängen, das sich gegen den Kern zu zusammenzieht. Es ist mir auch vielfach gelungen, die feinen Fäden, die den Lipoidtropfen noch mit dem Kern verbinden, nachzuweisen, sowohl an Tropfen, die mit ganz kurzem Stiel an der Kernwand aufsitzen, als auch an solchen, die am langen Stiel weiter im Protoplasma gelegen sind. Immer ist der Faden aber so dünn und hebt sich so wenig vom Protoplasma ab, daß fortwährend die Möglichkeit einer subjektiven Täuschung in Betracht kommt. Mit Sudan gefärbt ist nur der Endtropfen, während der Faden Kernfarbe besitzt; auch glaube ich öfter die lichte Lücke gesehen zu haben, durch welche der Austritt aus der Membran erfolgt ist. Das Lipoid ist ein echter ungeformter Tropfen. Relativ gute Präparate bekommt man in Naevuszellen, wo nur einige Lipoidtropfen in der Zelle liegen; die Beobachtung ist wichtig, weil diese Zellen den Melanoblasten gleichzusetzen sind.

In einwandfreier Weise konnte die Frage erst an einem Hautcarcinom entschieden werden, das mit Röntgen behandelt wurde und das während seiner Rückbildung wiederholt untersucht wurde. Es fand sich lipoide Degeneration der Blutgefäße und der Epithelien in allen Stadien von der gut erhaltenen Carcinomzelle bis zur hyalinen Scholle.

In den Carcinomzellen sieht man Lipoidtropfen nicht nur am Rand der Kernmembran, sondern auch in der Mitte, also scheinbar im Kern. Tatsächlich liegen aber die Tropfen nicht im Kern, also innerhalb der Membran, sondern sie liegen der Membran auf; wechselnde Einstellung

zeigt, daß vom Tropfen Verbindungen nach abwärts zum Nucleolus führen. Bei tieferer Einstellung zeigt sich dann eine zweite Schicht von Tropfen, die seitlich aus dem Kern hervortreten. Die Tropfen sind vielfach noch länglich mit der Spitze gegen den Kern gerichtet und die fadenförmige Verbindung mit dem Kern ist hier ganz deutlich (Abb. 1, 2, 7). Oft ist die Zahl der ausgezogenen länglichen Tropfen sehr groß und, indem sie alle aus dem Kern herauskommen, sieht das Ganze einer Druse ähnlich (Abb. 3). Manchmal ist die lipoide Degeneration nur an einem Pol deutlich, das Chromatin fehlt hier und die Zelle ist an dieser Stelle mit einem Lipoidklumpen überlagert (Abb. 4). Randständige gestielte Tropfen zeigen, daß auch dieses Lipoid aus dem Kern durch die Membran ausgepreßt ist. Es finden sich weiter Kerne im

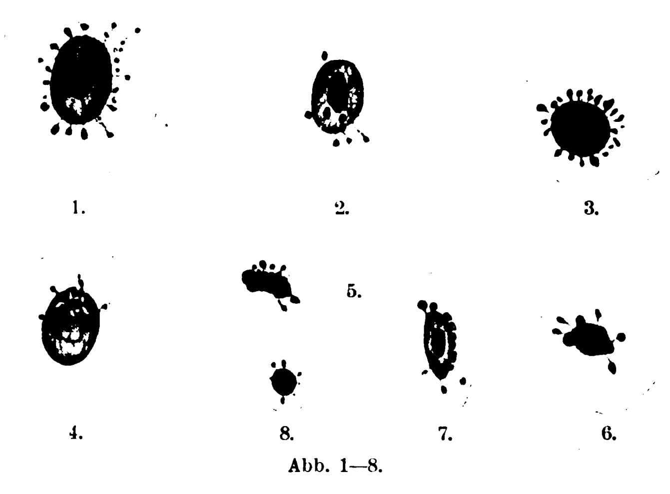


Abb. 1—8.

pyknotischen Zustand mit verwaschener Chromatinzeichnung, die seitlich an kernfarbigen Stielen Lipoidtropfen tragen (Abb. 5), endlich finden sich an Stelle des Kernes große und kleine gestielte Lipoidtropfen, die durch verwaschene Reste des Chromatins zusammengehalten sind (Abb. 6). Dieses Bild ist ähnlich pyknotischen Leukocytenkernen, aus welchen Lipoidtropfen ausgepreßt werden (Abb. 8). Einige Lipoidtropfen in der Mitte der hyalindegenerierten Zelle an Stelle des Kernes zeigen die vollständige Verfettung des Kernes an. Neben Tropfen finden sich auch krystallinische Nadeln, was zu den Melanoblasten und Nävuszellen hinüberleitet, deren Lipoid ebenfalls krystallinisch ist.

Was bei den Melanoblasten Kernfunktion ist, ist hier beim Carcinom Nekrobiose. Der Nekrobiose nahestehend ist auch der Zustand der höhergelegenen Epithelzelle, dort wo sie der Verhornung entgegengeht und wo wegen Protoplasmaveränderung der Kernstoffwechsel leidet. Der bedrängte Kern gibt als Schlacke Lipoid und Keratohyalin ab und tatsächlich sieht man beide Körper nebeneinander aus dem Kern aus-



treten. Ob nicht in der Hornzelle, die oft reichlichst mit Lipoid durchsetzt ist, auch das Protoplasma Lipoid liefert, sei dahingestellt.

Mit obigem Befund sind frühere eigene Untersuchungen über Kernderivate zu einem gewissen Abschluß gelangt. Sie gingen vom Keratohyalin aus und erstreckten sich auf Mastzellengranula, Schweißdrüsenkörperchen, Blutzellengranula, Prostatakörperchen, auf Myelin, um schließlich beim Lipoid zu endigen. Mit dem Resultat der Untersuchungen nähern wir uns dem Satze, daß alle ungefomten Zellgranula aus dem Kern stammen und daß auch das Lipoid als Vorstufe des Pigmentes ähnlich wie das Myelin und schließlich das Melanin ein Produkt des Kerns ist. Die immer wiederkehrenden Verbindungen zwischen Granula und Kernkörperchen zeigen, daß der Nucleolus im Mittelpunkt der Kernfunktion steht.



(Aus der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *Finger*].)

Beiträge zur Kenntnis der Ulcerationen am äußeren weiblichen Genitale.

Von

Dr. **Herbert Planner**, und Dr. **Franz Remenovsky**,
Assistent der Klinik, Sekundärarzt der Klinik.

(Eingegangen am 18. Januar 1922.)

Die Pathologie der Affektionen des äußeren weiblichen Genitales ist durch lange Zeit ein vernachlässigtes Kapitel ärztlicher Forschung und ärztlichen Wissens gewesen. Trotz der eminenten Bedeutung, welche dieser Erkrankung schon infolge der Differentialdiagnose der venerischen Affektionen gegenüber den zahlreichen übrigen am äußeren Genitale lokalisierten Prozessen zukommt, waren es weder die Gynäkologen noch die Venerologen, welche sich eingehend und erschöpfend mit dem Studium aller hierhergehörigen Krankheitsformen befaßt haben. Dies ist aus den Lehr- und Handbüchern beider Fächer deutlich ersichtlich. In den größeren Büchern der Gynäkologie findet sich entweder überhaupt keine gesonderte Besprechung der Erkrankungen der Vulva, wie bei *Veit*[1]) und *Schauta*[2]), oder sind sie wie von *Hofmeier*[3]) nicht erschöpfend behandelt. Die Monographie *Zweifels*[4]) über die Krankheiten des äußeren weiblichen Genitales stammt aus dem Jahre 1885 und entspricht daher nicht mehr den modernen Kenntnissen auf diesem Gebiete. Während das Hauptinteresse der Gynäkologen auf die Erkrankungen der inneren weiblichen Genitalien, insbesondere des Uterus und seiner Adnexe gerichtet war, finden wir die Venerologen durch lange Zeit vorwiegend mit der Erforschung der rein venerischen Erkrankungen beschäftigt. Nur differentialdiagnostisch werden die nicht venerischen Erkrankungen kurz besprochen, wobei die Verhältnisse beim Manne besonders berücksichtigt werden. Im Handbuche der Geschlechtskrankheiten[5]) werden im Abschnitte über Balanitis alle nicht venerischen Erkrankungen am Penis zusammenfassend besprochen, während die diesen entsprechenden Affektionen der Vulva keine Berücksichtigung finden.

In den letzten Jahren wurde durch zahlreiche Arbeiten und Publikationen das Interesse der Ärzte für diesen Gegenstand wach gerufen und haben seither unsere Kenntnisse über die Pathologie des äußeren weiblichen Genitales namhafte Bereicherung und Klärung erfahren.

In der Literatur der letzten Dezennien finden sich zerstreut Mitteilungen über Geschwüre an den weiblichen Genitalien und deren Umgebung, welche mit venerischen Affektionen verwechselt werden können, aber mit einer geschlechtlichen Infektion nichts zu tun haben, so von *Welander*[6]) und *Tschapin*[7]). Später hat *Scherber*[8]) [9]) für eine Reihe von nicht venerischen Geschwüren den Begriff des *pseudotuberkulösen Geschwürs* aufgestellt, *Lipschütz*[10]) beschrieb ein *Ulcus pseudovenereum* und ähnliche Geschwüre wurden von *Buschke* als *Ulcus simplex*, von *Jadassohn* als *Pseudoulcus venereum* bezeichnet. Erst die genaue bakteriologische Forschung war imstande, unsere Kenntnisse über diese Geschwüre zu fundieren und neue ätiologische Krankheitsbilder aufzustellen. Zunächst waren es *Róna*[11]) und *Matzenauer*[12]), die bei einer Reihe von Genitalgeschwüren den typischen und immer wiederkehrenden Befund einer Spirochätenart und charakteristischer Vibrionen nachweisen konnten und dadurch den ätiologischen Begriff des *Ulcus gangraenosum vulvae* geschaffen haben. Später war es das Verdienst von *Lipschütz*[13]), für die von ihm als *Ulcus vulvae acutum* bezeichnete Geschwürsform den Erreger in Form des charakteristischen Bacillus crassus entdeckt und seine ursächliche Bedeutung uns überzeugend nahegelegt zu haben.

Trotz dieser neuen Kenntnisse liegen über so manches Kapitel der weiblichen Genitalgeschwüre verhältnismäßig spärliche Beobachtungen vor, was die Mitteilung nachstehender Fälle rechtfertigen möge.

Ulcus gonorrhoicum.

Die Gonorrhöe des Weibes erzeugt in der Regel nur katarrhalische oder oberflächliche erosive Veränderungen der Vulva, welche beim Erwachsenen in der Regel nicht durch den Gonokokkus selbst bedingt sind, sondern als paragonorrhöische, d. i. durch Reizwirkung des Sekrets entstandene anzusehen sind. Neben diesen ganz oberflächlichen Prozessen kann es aber auch bei der Gonorrhöe zu Geschwürsbildung kommen.

Zunächst können solche durch Perforation von in der Tiefe gelegenen gonorrhöischen Abscessen zustande kommen, wie dies bei Vereiterung der vestibulären Schleimdrüsen, am häufigsten der *Bartholini*schen Drüse der Fall ist. Zunächst kommt es hier zur Ausbildung eines Pseudoabscesses in dem von Epithel ausgekleideten Hohlraum. Später kann die Entzündung bei Zunahme des Drucks auf das umliegende Bindegewebe übergreifen und dadurch ein echter gonorrhoischer Absceß entstehen. Durch Fortschreiten der eitrigen Einschmelzung gegen die Oberfläche erfolgt schließlich Perforation. Nach Entleerung des Eiters bleibt dann ein tiefer Substanzverlust zurück, der zunächst durch die nekrotischen, unterminierten Ränder seine Entstehung erkennen läßt, später aber diese Charakteristica verliert und leicht mit einem anderen Geschwür verwechselt werden kann. Zuerst hat *Nivet*[14]) ein solches



Geschwür der Vulva beschrieben, welches im Anschluß an einen Absceß der *Bartholin*schen Drüse entstanden war und einen weichen Schanker vortäuschte.

Neben dieser Art von Geschwüren, welche kein ungewöhnliches Vorkommen darstellen, sind in der Literatur seltene gonorrhoische Geschwüre beschrieben, die unabhängig von vorausgegangenen Abscessen entstanden sind und einen selbständigen Verlauf zeigten. *Buschke*[15]) unterwirft die hierhergehörigen Mitteilungen einer kritischen Beurteilung und kommt auf Grund der Fälle von *Salomon*[16]) und *Thalmann*[17]) zu dem Ergebnis, daß der Gonokokkus imstande ist, wenn auch selten, hartnäckige und schwere Ulcerationen zu erzeugen. Die Angaben der beiden Autoren betreffen Frauen, während *Xylander*[18]) 2 Fälle von Ulcus gonorrhoicum serpiginosum beim Manne beschrieben hat.

Die eigene Beobachtung betrifft einen Fall, bei welchem ein aus einem perforierten *Bartholin*schen Absceß entstandenes Geschwür sich im weiteren Verlauf selbständig machte und weiter wucherte, durch mehrere Wochen an Ausdehnung zunahm und zu einer schweren Zerstörung des einen Labiums führte.

Pat. Viktoria F., Magd, 19 Jahre alt, ledig, Aufnahme auf die Klinik am 21. VII. 1919.

Anamnese: Seit Kindheit äußerst schwächlich und blutarm. Während der letzten Jahre mehrere Lungenspitzenkatarrhe durchgemacht. Seit 9 Monaten keine Menstruation, bis dahin immer sehr unregelmäßig. Vom 9. V. bis 26. VI. 1919 stand Pat. wegen luetischen Primäreffekts (Ödema indurativum) in Behandlung der Klinik und hat eine antiluetische Kur von sechs Neosalvarsan- und zehn halben Quecksilberinjektionen durchgemacht. Damals hatte Pat. schon eine gonorrhoische Urethritis und Cervicitis, welche bei ihrer Entlassung noch fortbestand.

Seit 8 Tagen verspürt Pat. heftige Schmerzen im Genitale und eine deutlich vorgewölbte Geschwulst, die sie am Gehen hinderte. Vor 3 Tagen bemerkte Pat. beim Erwachen, daß die Geschwulst kleiner und weniger schmerzhaft geworden sei und daß sich aus derselben reichlich mit Blut vermischter Eiter entleerte.

Befund bei der Aufnahme: Äußerst grazile und schwächlich gebaute Pat., Körpergewicht $32^1/_2$ kg, hochgradig anämisch. Temperatur in den Abendstunden 37,5°. Die interne Untersuchung ergab rezente rechtsseitige Apicitis.

Das Genitale bot folgenden Befund: Die beiden kleinen Schamlippen zeigen entzündliche Rötung und mäßige Schwellung sowie starke Schmerzhaftigkeit bei Berührung. Das rechte Labium ist etwas stärker geschwellt und zeigt über seiner Mitte eine stark vortretende Vorwölbung. Ein Auseinanderlegen der Labien ist infolge der großen Schmerzhaftigkeit sehr erschwert. Aus der Schamspalte quillt eine große Menge dünnflüssigen, gelben, mit Blut vermengten Eiters hervor. An der Außenseite des rechten kleinen Labiums befindet sich ungefähr in seiner Mitte ein etwa linsengroßes, oval geformtes Geschwür, welches sich durch seine eminente Schmerzhaftigkeit auszeichnet. Der Rand des Geschwürs ist vollkommen scharf, wie mit dem Messer ausgeschnitten, zeigt keine Zackung und ist unterminiert. Die Wände des Geschwürs erweisen sich nach Entfernung des hämorrhagischen Eiters als vollkommen glatt und ohne festhaftenden Belag. Bei der Untersuchung mit der Sonde dringt dieselbe weit in die Tiefe und läßt sich ohne Widerstand bis zu einem zweiten Perforationsgeschwür vorschieben, welches sich an der Innenfläche des kleinen Labiums in der Nähe der hinteren Kommissur befindet. Dieses zweite



Geschwür ist etwas größer als das erste, hat eine ovale, etwas unregelmäßige Gestalt, scharf geschnittene Ränder und in die Tiefe dringende, glatte Geschwürswände. Auch dieses Geschwür ist mit reichlich blutig-eitrigem Sekret erfüllt und äußerst schmerzhaft. Mit der Sonde läßt sich die Kommunikation mit der Absceßhöhle und dem oberen Geschwür leicht erweisen.

Bei Entfaltung der kleinen Labien tritt die stark gerötete und entzündlich geschwellte und aufgelockerte Schleimhaut des Vestibulums zu tage. Aus der Vaginalöffnung entleert sich massenhaft flüssiger, gelb gefärbter Eiter. Die Urethralmündung ist ebenfalls stark geschwellt und entleert auf Druck dünnflüssigen Eiter. Keine äußeren Zeichen einer Gravidität, kein Colostrum. Der frisch entleerte Urin ist durch Beimengung von Eiter stark getrübt.

Die mikroskopische Untersuchung des Vaginal- und Urethralsekrets ergibt typische Gonokokken in Reinkultur in charakteristischer Lagerung in Haufen sowohl extra- als auch intrazellulär.

Die Entnahme des Sekretes aus den Geschwüren erfolgt nach gründlicher Entfernung des oberflächlich haftenden Eiters aus der Tiefe der Geschwüre. Auch hier zeigen sich als einzige Bakterienart charakteristische Gonokokken. Eine weitere Identifizierung der Erreger als Gonokokken schien uns mit Rücksicht auf den eindeutigen mikroskopischen Befund und das klare klinische Bild als überflüssig.

Die *Wassermann*sche Reaktion sowie die Untersuchung des Lumbalpunktates fiel negativ aus, ebenso die Untersuchung des Urins auf Zucker und Eiweiß.

Nach den erwähnten Befunden handelte es sich zweifellos um eine Gonorrhöe mit Ausbildung eines rechtsseitigen *Bartholin*schen Abscesses und doppelter Perforation desselben an der Außen- und Innenseite des kleinen Labiums. Weniger gewöhnlich als dieser anfängliche Befund war dann der weitere Verlauf der Geschwüre, die in den nächsten Wochen die Tendenz zu weiterer Ausbreitung zeigten.

Decursus: 28. VII. Das Geschwür an der Innneseite des Labiums ist im Laufe der letzten Tage weitergeschritten und hat nicht nur nach vorne, sondern auch nach hinten gegen die hintere Komissur *und sogar über die Mittellinie hinaus auf die Innenfläche des linken Labiums an Ausdehnung zugenommen.* Das Geschwür ist von Linsen- auf etwa Zweikronenstückgröße gewachsen. Das fortschreitende Geschwür ist scharf geschnitten, unterminiert, der Geschwürsgrund ist ziemlich glatt und mit leicht entfernbarem eitrigem Sekret bedeckt. Temperatur 37,5°.

Therapie: Täglich heiße Sitzbäder, innerlich Urotropin, Salizyl, Abspülung der Geschwürsfläche mit warmer 1 proz. Protargollösung und Einführung von 5 proz. Prothargolstäbchen in die Urethra. Arthigon-Injektionen in steigenden intravevenösen Dosen.

1. VIII. Die Progredienz des Geschwürs hält an und setzt sich weiter auf die Innenfläche des linken kleinen Labiums fort. Die wiederholte mikroskopische Untersuchung aus den Geschwürsrändern ergibt immer nur typische Gonokokken in Reinkultur.

5. VIII. Das große Geschwür an der Innenseite des kleinen Labiums hat die Mitte desselben überschritten und über Fünfkronenstückgröße erreicht. Auch das Geschwür an der Außenseite des Labiums hat an Ausdehnung zugenommen. In seiner Nähe weiter nach rückwärts zu hat sich ein neues ähnliches Geschwür ausgebildet, welches von dem oberen Geschwür durch eine schmale Hautbrücke getrennt ist.

15. VIII. Durch die Ausdehnung der Geschwüre an der Außenseite des Labiums sind beide zu einem großen, länglichen Geschwür zusammengeflossen. Im Geschwürseiter Gonokokken in Reinkultur.



Vom 20. VIII. war unter ständiger energischer lokaler Therapie ein weiteres Fortschreiten der Geschwüre nicht mehr zu bemerken. Sie zeigten aber sehr geringe Tendenz zur Heilung und bei der Entlassung der Pat. am 15. IX. waren die beiden großen Substanzverluste noch sichtbar.

Die hier wiedergegebene Krankengeschichte zeigt uns einen Fall von gonorrhoischer Ulceration am äußeren weiblichen Genitale, bei welcher die Gonokokken eine seltene Aggressivität gegenüber dem Gewebe aufwiesen. Im allgemeinen ist ja der Gonokokkus ein Epithelparasit und wuchert nur im Epithel und in den angrenzenden subepithelialen Gewebsschichten. Nur ausnahmsweise wird auch das umliegende Bindegewebe ergriffen, es kommt dann zumeist zur Vereiterung, Absceßbildung, Perforation und Entleerung des Eiters nach außen. In der Regel kommt der gonorrhoische Prozeß im Bindegewebe damit zum Stillstand.

In unserem Falle dagegen finden wir, daß die Geschwürsbildung nach der Perforation des Abscesses noch fortschreitet und Dimensionen annimmt, welche über den Bereich des ursprünglichen Abscesses weit hinausgehen. Man könnte ja annehmen, daß es sich dabei nur um allmählichen Zerfall der durch die vorhergehende Eiteransammlung und Ablösung von der Unterlage in ihrer Ernährung gestörten Absceßdecke gehandelt hat. Wir haben uns aber davon überzeugt, daß die Ulceration Partien ergriff, welche von dem Sitz des ursprünglichen Abscesses weit entfernt waren. Besonders beweisend war uns das Übergreifen des rechtsseitig lokalisierten Geschwürs über die Mittellinie hinaus auf den hinteren Abschnitt des linken Labiums, welches von der Abscedierung nicht betroffen worden war, wie uns die erste Untersuchung des Umfangs der Absceßhöhle gezeigt hatte.

Daß nicht etwa eine sekundäre Infektion des Geschwürs mit anderen, Eiterung oder Gangrän hervorrufenden Erregern die Ursache für die Vergrößerung des Geschwürs gewesen ist, davon haben wir uns durch die wiederholte mikroskopische Untersuchung des Geschwürssekretes überzeugen können, welche uns niemals eine andere Bakterienart als typische Gonokokken gezeigt hat.

Wir möchten also unseren Fall den spärlichen in der Literatur beschriebenen Fällen von echten gonorrhoischen Geschwüren zur Seite stellen.

Es scheint uns die hochgradige Debilität der Patientin eine genügende Erklärung für das seltene Verhalten der Gonokokken abzugeben. Das Körpergewicht der Patientin betrug $32^1/_2$ kg und erholte sich während der 8wöchentlichen Spitalsbehandlung nur wenig. Die konstitutionelle hochgradige Anämie, die sich u. a. auch in der 9monatlichen Menopause äußerte, die vorhergegangene luetische Infektion sowie der begleitende floride Lungenspitzenkatarrh erzeugten bei der Patientin einen Schwächezustand, der wahrscheinlich die geringe Resistenz des Gewebes gegenüber den Gonokokken und das ungewöhnliche Verhalten der gonorrhoischen Ulceration verursacht hat.



Ulcera aphthosa.

Da über die als *aphthöse Geschwüre* bezeichneten Formen bis heute jede ätiologische Kenntnis und insbesondere die bakteriologische Untersuchung vollkommen im Stiche läßt, kann es in der Regel nur der Ausschluß aller anderen bekannten Geschwürsformen sein, welche die Zurechnung einer vorliegenden Ulceration zu den aphthösen ermöglicht. Zwar haben die aphthösen Geschwüre gewisse klinische Merkmale gemeinsam; da aber einerseits gerade am äußeren weiblichen Genitale das klinische Aussehen häufig täuschen kann und daher nicht beweisend ist, andererseits aber viele symptomatisch bei Infektionskrankheiten (Typhus, Masern) oder Stoffwechselkrankheiten (Diabetes) auftretende Ulcerationen unter dem Bilde aphthöser Geschwüre erscheinen können, so müssen bei jedem klinisch als appthöses Geschwür imponierenden Fall alle anderen bekannten Geschwürsarten und die erwähnten Ursachen ausgeschlossen werden, um die Diagnose zu stellen. Wir wenigstens möchten die Bezeichnung aphthöse Geschwüre oder Vulvitis aphthosa nur für jene Fälle reservieren, bei welchen eine andere Geschwürsart und auch die angegebenen ursächlichen Allgemeinerkrankungen auszuschließen sind und die bei letzteren auftretenden Ulcerationen als aphthenartige Geschwüre bei Diabetes usw. bezeichnen. Durch diese Einschränkung und genaue diesbezügliche Untersuchungen dürfte die Zahl der aphthösen Geschwüre immer seltener werden, wie ja schon *Scherber* anläßlich der Beschreibung seiner pseudotuberkulösen Geschwüre, i. e. Ulcera vulvae acuta die Ansicht ausgesprochen hat, daß viele der früher als aphthöse Geschwüre diagnostizierten Fälle seinen Geschwüren zuzurechnen sein dürften.

Um die Erforschung der aphthösen Geschwüre hat sich insbesondere *Neumann*[19]) [20]) [21]) bemüht und die Kenntnis derselben durch eine Reihe von Publikationen und Demonstrationen gefördert. Schon er erwähnt, daß die Aphthen der Genitalien eine vorwiegend das weibliche Geschlecht betreffende Krankheit seien und daß hauptsächlich jugendliche Individuen davon befallen werden. Die Eruption der Aphthen betrifft nicht nur das äußere weibliche Genitale, sondern es kann auch die gesamte Schleimhaut der Vagina und selbst die Portio davon ergriffen sein. Die Aphthen am Genitale verlaufen sehr häufig unter dem Bilde einer akuten Infektionskrankheit; ihr Auftreten ist dann von Schüttelfrost, hohem Fieber bis zu 40° und Allgemeinerscheinungen begleitet. Die Eruption der Aphthen kann in mehreren Schüben erfolgen, welche von immer neuem Fieber gefolgt sein können. Manchmal ist auch Albumen und Aceton im Harn nachweisbar. Weiters können im Verlaufe einer Vulvitis aphthosa begleitende Hauterscheinungen auftreten, welche das Bild toxischer oder infektiöser Exantheme zeigen. *Neumann* hat solche Hauterscheinungen in Form von Erythema papu-



latum, selbst von pustulösen Exanthemen und erythema-nodosum-ähnlichen Veränderungen am Stamme, an den Extremitäten und ad nates beschrieben. Manchmal kommen die aphthösen Geschwüre des Genitales auch in Verbindung mit Aphthen der Mundschleimhaut vor. Ein solches gleichzeitiges Bestehen von Stomatitis und Vulvitis aphthosa mit Auftreten eines Erythema nodosum der Unterschenkel ist auch von *Christlieb*[22]) beschrieben worden.

Was das klinische Aussehen der aphthösen Geschwüre anlangt, so ist es ziemlich charakteristisch. Die Geschwüre treten immer in der Mehrzahl auf und sind unregelmäßig über die Schleimhaut der Vulva verteilt. Sie können auch auf die Vagina und Portio übergreifen, in manchen Fällen auf die Vagina beschränkt sein. Die Aphthen erscheinen im Anfang als linsen- bis hellerstückgroße, rundliche, manchmal zackig begrenzte und scharf umschriebene, im Niveau der Schleimhaut gelegene, mit einer gelben oder gelbweißen fibrinösen Membran belegte Efflorescenzen, in deren Umgebung die Schleimhaut lebhaft gerötet erscheint. Stellenweise können benachbarte Geschwüre zu großen Bändern und Plaques konfluieren. Im Bereiche der Schleimhaut des Genitales kommt es schneller als an der Mundschleimhaut zur Umwandlung dieser Efflorescenzen zu Geschwüren, welche dann als scharf umschriebene, mehr weniger tiefe Ulcerationen mit scharf markierten, meist gar nicht oder nur leicht unterminierten Rändern erscheinen und einen mit dünnem, festhaftendem, fibrinösem oder diphtheroidem Belag versehenen Grund aufweisen. Die aphthösen Geschwüre sezernieren einen ziemlich dünnflüssigen, abundanten Eiter und sind excessiv schmerzhaft. Bisweilen kommt es zu leichter Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Leistendrüsen, niemals zur Vereiterung.

Die bakteriologische Erforschung der aphthösen Geschwüre hat bis jetzt noch keine Resultate gezeitigt; die Untersuchung des Geschwürseiters ergibt keinen irgendwie charakteristischen Befund. Die Diagnose ist daher nur durch das klinische Aussehen und den Ausschluß aller anderen Geschwürsarten möglich. Wo die Aphthen in Form einer plötzlichen Eruption unter dem Bilde einer akuten Infektionskrankheit mit begleitendem Fieber und Allgemeinsymptomen auftreten, eventuell mit gleichzeitigen Aphthen im Munde, ist die Diagnose leicht. Gegenüber den luetischen Primäraffekten, mit denen sie im Anfangsstadium manchmal Ähnlichkeit haben können, unterscheiden sie sich durch die excessive Schmerzhaftigkeit, gegenüber dem Ulcus molle auch durch die Nichtübertragbarkeit durch Überimpfung.

Über die Ätiologie der Aphthosis ist uns, wie bereits erwähnt, nichts Näheres bekannt. Der ganze Verlauf und die begleitenden Erscheinungen erinnern sehr an eine Infektionskrankheit, ohne daß es bisher gelungen wäre, einen Erreger zu finden. *Neumann* erwähnt,

daß häufig Mägde befallen werden, die auf faulem Heu und Stroh schlafen.

Auch die folgende Beobachtung von Vulvitis und Stomatitis aphthosa erweckte durch den ganzen Verlauf, das gleichzeitige Auftreten eines Erythems und den neuartigen Befund einer komplizierenden beiderseitigen Iritis, die von den Okulisten als metastatische angesehen wurde, den Eindruck einer akuten Infektionskrankheit, ohne daß es gelungen wäre, einer ätiologischen Aufklärung des Krankheitsbildes näherzukommen.

Pat. Anna Sch., Hilfsarbeiterin, 25 Jahre alt, verheiratet. Aufnahme in die Klinik am 17. VII. 1919.

Anamnese: Seit Kindheit blutarm und schwächlich, litt häufig an Kopfschmerzen, sonst außer Masern immer gesund. Am 30. VI. erkrankte Pat. plötzlich aus voller Gesundheit mit Schüttelfrost, Fieber, Appetitlosigkeit und hochgradiger Abgeschlagenheit. Sie verspürte dabei starke Rachenschmerzen und Schluckbeschwerden. Einige Tage später hat sie auch starke Schmerzen am Genitale und Brennen beim Urinieren sowie einen starken eitrigen Scheidenfluß beobachtet, ferner Schwellung der beiderseitigen Leistendrüsen. Das Fieber dauerte während der ganzen Zeit an und hielt sich zwischen 38 und 39°. Am dritten Krankheitstage sei sie von ihrem Hausarzte gesehen worden, der Beläge im Rachen vorfand, deshalb an Diphtherie dachte und ihr Eisumschläge und Gurgelwasser verordnete. Später verabfolgte er ihr in dreitägigen Intervallen zwei Diphtherieseruminjektionen zu 1500 J. E. Die Einspritzungen brachten ihr keine Besserung, weswegen sie die Aufnahme in ein Spital verlangte. Um diese Zeit bemerkte sie auch einen aus mehreren roten Flecken bestehenden Ausschlag auf der Brust, außerdem Schmerzen und Tränen der Augen, eine intensive Rötung der Bindehaut und Verschleierung des Sehens. Am 11. VII. wurde Pat. auf die Infektionsabteilung des Kaiser-Franz-Josephs-Spitales aufgenommen und von dort am 17. VII., nachdem Diphtherie auszuschließen war, auf die Klinik transferiert.

Befund: Temperatur 37,8°. Pat. stark anämisch und geschwächt. Beide Konjunktiven stark gerötet, die Iris beiderseits von verschwommener Zeichnung und leicht verfärbt, die Pupillen entrundet und auf Licht träge reagierend. (Befund der ersten Augenklinik: Beiderseitige Iritis vom Aussehen metastatischer Iritiden.) Die Mundschleimhaut in toto stark gerötet und schmerzhaft. Die Nahrungsaufnahme, besonders Schlucken, dadurch stark erschwert. Im Bereiche des Zahnfleisches finden sich einige, am harten und weichen Gaumen, der Uvula, sowie an den vorderen und hinteren Gaumenbögen und hinterer Rachenwand zahlreiche, dichtstehende, seichte Geschwüre. Die Größe der einzelnen Geschwüre schwankt zwischen Hirsekorn- bis Linsengroße, durch Zusammentreten mehrerer entstehen stellenweise auch größere Flächen. Die Gestalt der Geschwüre ist vollkommen unregelmäßig, rundlich, länglich, zackig. Die Ränder sind scharf. Die Geschwüre sind überall ganz seicht und stellen nur einen flachen Substanzverlust dar. Der Geschwürsgrund ist mit einer festhaftenden, gelblichgrauen Membran versehen. An manchen Stellen sind die Geschwüre in Abheilung, der Belag entfernt, der Grund gerötet; vom Rande beginnt Epithelisierung.

Die interne Untersuchung ergibt Zeichen eines abgeheilten rechtsseitigen Lungenprozesses. Herz und Baucheingeweide normal, Leber und Milz nicht vergrößert.

An der Haut des Stammes, insbesondere beider Mammae, finden sich mehrere zerstreut stehende, blaßrote, in den abhängigen Partien lividrote Flecke von Linsen- bis Hellerstückgröße, die auf Druck vollkommen verschwinden. Dazwischen



verstreut am Stamme einige stecknadelkopfgroße Bläschen mit eitrigem Inhalt und lebhaft gerötetem Hof.

Das äußere Genitale zeigt starke Rötung der kleinen Labien und des Vestibulum vaginae und ist auf Berührung sehr schmerzhaft. Aus der Vagina quillt eine große Menge rahmigen gelblichen Eiters hervor. Die Schleimhaut der Vagina ist stark gerötet und mit einer großen Anzahl äußerst dichtstehender, seichter Geschwüre bedeckt, welche zum Teil auch am Vestibulum um den Introitus vaginae angeordnet sind. Die Geschwüre gleichen in ihrem Aussehen den Geschwüren der Mundschleimhaut, zeigen nur stellenweise größere Tiefe und durch reichlicheres Konfluieren größere Ausdehnung. Auch ist die Sekretion der Geschwüre viel reichlicher als im Munde, flüssig eitrig. Nach Abtupfen des Eiters zeigt sich auch hier eine festhaftende Membran, scharf geschnittene, stellenweise etwas unterminierte Ränder. Die Geschwüre bedecken in dichter Anordnung die ganze Wand der Scheide und lassen nirgends größere Partien intakt. Die Entfaltung der Scheide mit dem Spiegel ist äußerst schmerzhaft. Die Portio frei.

Die Leistendrüsen sind beiderseits vergrößert und zeigen auf Druck leichte Schmerzhaftigkeit.

Die Wassermannreaktion fiel negativ aus, ebenso die Agglutination auf Typhus und Dysenterie. Die Untersuchung des Urins auf Albumen, Aceton und Saccharum ergab Fehlen dieser pathologischen Bestandteile.

Die wiederholt vorgenommene mikroskopische Untersuchung des Eiterabstrichs aus den Geschwüren ergab ein ganz uncharakteristisches Gemisch der verschiedensten Bakterien. Die Inokulation des Geschwürseiters auf den Oberarm fiel negativ aus.

Das Krankheitsbild, welches bei der Aufnahme auf die Klinik seinen Höhepunkt schon überschritten hatte, bildete sich in kurzer Zeit vollkommen zurück, so daß Pat. am 4. VIII., d. i. nach fünfwöchentlicher Krankheitsdauer, geheilt entlassen werden konnte. Die Therapie bestand in desinfizierenden Mund- und Vaginalspülungen, später in Trockenbehandlung mit Dermatoltamponeinlagen. Sowohl die Geschwüre des Mundes als auch der Vagina und Vulva heilten, ohne sichtbare Narben zu hinterlassen. Auch das Exanthem und die Iritis, welche mit Atropineinträufelungen behandelt wurde, bildeten sich gleichzeitig mit den Geschwüren leicht und ohne Folgezustände zurück.

Wir hatten es mit einem typischen Falle von Aphthosis oris, vulvae et vaginae zu tun, welcher dem von *Neumann* beschriebenen Krankheitsbilde vollkommen entsprach und auch den Befund eines makulösen und pustulösen Exanthems zeigte. Als neuartige und unseres Wissens noch nicht beschriebene Erscheinung kam noch die beiderseitige Iritis hinzu, welche infolge ihres gleichzeitigen Auftretens mit dem Exanthem des Stammes und ihres Abklingens mit den übrigen Erscheinungen zweifellos mit der Krankheit in Zusammenhang gebracht werden mußte. Diese neue Erfahrung scheint uns eine weitere Stütze für die Annahme eines „aphthösen Leidens“ zu sein, obwohl es auch uns nicht gelungen ist, einen Erreger zu finden und über die Ursache der aphthösen Geschwüre Klarheit zu schaffen.

Ulcera bei Typhus abdominalis.

Die im Laufe eines Bauchtyphus auftretenden Genitalveränderungen können mannigfacher Art sein. *Curschmann*[23]) erwähnt Ödem der



kleinen Labien mit schmerzhaften Erosionen, ferner gonorrhöischen Fluor, akute nicht gonorrhöische Entzündung und Vereiterung der *Bartholini*schen Drüsen, außerdem vollständige oder teilweise Gangrän der Vulva. Während diesen Angaben jeder bakteriologische Befund fehlt, hat *Lartigan*[24]) 2 Fälle von Vulvär- und Vaginalgeschwüren bei Typhus beschrieben, aus deren Sekret kulturell Typhusbacillen nachgewiesen wurden. In *Lartigans* Fällen handelt es sich um multiple, kleine, oberflächliche, runde oder ovale Geschwüre auf der Schleimhaut der Labia majora und minora. Der Grund der Geschwüre war mit einer dünnen Lage gelblich eitrigen Materials bedeckt. Die Geschwüre heilten bei noch bestehendem Fieber in kurzer Zeit ab.

Ihre Beschreibung ähnelt sehr den Ulcerationen, die von *Sachs*[35]) als aphthenartige Geschwüre bei einem Falle von Typhus abdominalis beschrieben werden. Leider fehlt bei *Sachs* eine Angabe über den bakteriologischen Befund dieser Geschwüre.

Scherber[9]) erwähnt, daß im Verlauf eines Bauchtyphus auch gangränöse und pseudotuberkulöse Geschwüre sich am Genitale etablieren können. Er selbst hat pseudotuberkulöse Geschwüre mit dem dafür typischen bakteriellen Befund im Verlaufe von Bauchtyphus beobachten können.

Wir sehen also, daß beim Typhus sowohl durch den spezifischen Erreger selbst bedingt Ulcerationen als auch Geschwürsprozesse mit verschiedener anderer Ätiologie am äußeren Genitale auftreten können.

Wir selber haben auf der Klinik einen Fall von Ulceration am Genitale beobachtet, bei dem wir die Diagnose Typhus abdominalis stellen und aus dem Sekret des Geschwürs Typhusbacillen durch Kultur nachweisen konnten. Da sich die großen, solitären Ulcerationen von den durch *Lartigan* beschriebenen multiplen, aphthenähnlichen, typhösen Geschwüren unterschieden, erscheint uns die Krankengeschichte wert, hier kurz wiedergegeben zu werden.

Pat. Franziska L., Hausgehilfin, 22 Jahre alt, wurde am 15. VI. 1919 wegen Verdachts auf venerische Erkrankung der Klinik eingeliefert.

Anamnese: Seit 12 Tagen erkrankt unter starken Kopfschmerzen, Fieber, Mattigkeit und zunehmender Appetitlosigkeit. Seit einer Woche starke Schmerzhaftigkeit des Genitales.

Befund: Die interne Untersuchung ergab sofort den Verdacht auf bestehenden Typhus abdominalis. Die Abendtemperatur war 38,5° und hielt sich auch in den nächsten Tagen mit kleinen morgenlichen Remissionen ungefähr in dieser Höhe. Die Zunge war trocken, im Bereiche des Pharynx stark belegt, an den Rändern hoch gerötet. Katarrhalische Rötung der Tonsillen und Rachenwand. Über beiden Lungen bronchitische Geräusche. Pulsfrequenz 98 Schläge in der Minute. Der Bauch zeigte leichte diffuse Druckschmerzhaftigkeit. Die Milzdämpfung erweist sich nach oben bis zum oberen Rand der siebenten Rippe, nach vorne bis zum Rippenbogen vergrößert. Bei der Palpation ist ein respiratorisch verschieblicher, mehrere Querfinger den Rippenbogen überragender Milztumor mit stumpfem Rande tastbar. Auf der Bauchhaut werden ganz vereinzelt hirsekorngroße, leicht elevierte, hellrote Flecken sichtbar (Roseola typhosa).



Genitale: Die kleinen Labien sind etwas geschwellt und gerötet. An der Innenseite des linken kleinen Labiums befindet sich ein solitäres, überkronenstückgroßes Geschwür, dessen innerer Rand bis an den Introitus vaginae reicht. Seine Gestalt ist annähernd kreisförmig, doch durch einige grobe Ausbuchtungen etwas unregelmäßig gestaltet. Die Geschwürsränder zeigen minimale entzündliche Infiltration, nur stellenweise speckige Beschaffenheit, größtenteils aber gestreckten, nicht gezackten Verlauf. Der Geschwürsgrund ist mit dicken, grünbraun gefärbten, schmierigen, nekrotischen, leicht zerreißlichen und locker an der Unterlage haftenden Belägen bedeckt. Nach Entfernen derselben bleibt eine ebene, nicht gekörnte, leicht blutende Unterlage zurück. Die Tiefe des Geschwürs beträgt ca. 2 mm und ist allenthalben gleich groß. Unter den unterminierten Geschwürsrändern setzt sich das Geschwür weit in die Umgebung fort und unterhöhlt die Innenfläche des kleinen Labiums in weiter Ausdehnung. Die Sonde dringt stellenweise bis zu 1 cm vor. Das Labium selbst zeigt nur geringe ödematöse Beschaffenheit und Rötung, auch in der Umgebung des Geschwürs keine besondere Oberflächenveränderung. Das Geschwür ist auf Berührung nur mäßig schmerzhaft und zeigt eine reichliche serös-eitrige Sekretion. In der Vagina findet sich ein mäßiger, weißer Fluor. Die Urethralmündung zeigt keine Veränderung. Der Urin wird klar entleert.

17. VII. Die nekrotischen Beläge und Fetzen am Grunde des Geschwürs haben sich vollkommen losgelöst und es präsentiert sich derselbe als eine ziemlich ebene, glatte, leichtblutende und hoch gerötete Fläche. Die Roseola der Bauchhaut wird deutlicher. Im Urin werden geringe Spuren Eiweiß nachgewiesen.

18. VII. Entleerung einer geringen Menge erbsenbreiartigen, hellgelb gefärbten Stuhles.

Am 19. VII. mußte die Transferierung der Pat. auf die Infektionsabteilung des Kaiser-Franz-Joseph-Spitales vorgenommen werden, da die inzwischen vorgenommenen Untersuchungen die Diagnose Typhus abdominalis gesichert hatten.

Die Kultur aus dem mit Blut beschickten Gallenröhrchen war negativ ausgefallen, dagegen wurden aus dem Stuhl durch Kultur Typhusbacillen nachgewiesen. Die Agglutinationsprobe war in einer Verdünnung $^1/_{50}$—$^1/_{200}$ komplett positiv. Die mikroskopische Untersuchung des Geschwüreiters ergab massenhaft Eiterzellen und daneben gramnegative und -positive Kokken, einzelne gramnegative Stäbchen, vereinzelte gramnegative, extrazellulär gelegene Diplokokken, im ganzen kein irgendwie zu bewertender Befund. Dagegen wurde unter allen Vorsichtsmaßregeln aus der Tiefe der Geschwürnische Sekret entnommen und zur bakteriologischen Untersuchung eingesandt. Das Resultat war einwandfreie Feststellung von Typhusbacillen im Geschwürseiter.

Auf Grund dieses Befundes fassen wir unseren Fall als eine im Verlauf von Typhus abdominalis entstandene, durch den spezifischen Erreger bedingte, also echt typhöse Ulceration des weiblichen Genitales auf. Von der Möglichkeit einer Täuschung durch oberflächliche Verunreinigung mit dem bacillenhaltigen Stuhl oder Urin glauben wir absehen zu können, da wir eine solche durch besonders vorsichtige Sekretentnahme aus den Tiefen der Geschwürnische vermieden zu haben meinen. Für eine der anderen Geschwürarten, die als Komplikationen bei Typhus beschrieben werden, fand sich weder in dem vollkommen uncharakteristischen sonstigen bakteriellen Befund noch in dem klinischen Aussehen ein Anhaltspunkt.

Die Gegenüberstellung dieses Falles von typhösem Geschwür mit

denen von *Lartigan* zeigt recht deutlich, wie verschieden klinische Bilder im Bereiche des äußeren weiblichen Genitales durch einen und denselben Krankheitsprozeß hervorgerufen werden können.

Ulcera vulvae bei Erythema nodosum.

Die Mitteilung der folgenden 3 Fälle, die in kurzer Aufeinanderfolge in unsere Beobachtung kamen und durch gemeinsame Merkmale des Krankheitsbildes und ihres Verlaufes eine neue Erfahrung auf dem Gebiete der genitalen Ulcerationen zu geben scheinen, soll etwas ausführlicher erfolgen:

Fall 1. Marie Z., 32 Jahre alt, verheiratet, wurde am 7. V. 1919 auf die Klinik aufgenommen. Anamnestisch ergibt sich, daß die Pat. seit längerer Zeit lungenleidend ist und wiederholt wegen Drüsenschwellungen am Hals behandelt wurde. Bezüglich der gegenwärtigen Erkrankung gibt Pat. an, seit einer Woche Geschwüre am äußeren Genital zu bemerken, die heftig schmerzten. Seit etwas längerer Zeit hatte sie Schmerzen in verschiedenen Gelenken, aber auch in beiden Unterschenkeln und den Unterarmen. Letzte Menstruation vor 3 Wochen. Letzter Coitus vor 14 Tagen (mit Gatten).

Status praesens: Mittelgroße Patientin von graziellem Knochenbau und wenig gutem Ernährungszustand. Allgemeine Hautdecke und Schleimhäute sind blaß.

An beiden Unterschenkeln finden sich ziemlich reichliche, subcutan gelegene, flache Knoten von Heller- bis Kronenstückgröße, die bei Berührung äußerst schmerzhaft sind. Die Haut über ihnen ist leicht vorgewölbt, mehr oder weniger stark entzündlich gerötet, während an den Unterarmen, an denen die Zahl der Knoten eine viel geringere ist, die darüberliegende Haut blaurote bis gelbgrüne Farbentöne aufweist.

Zahlreiche Gelenke zeigen mehr oder weniger starke Schwellung, am stärksten befallen sind das Sprung- und Kniegelenk, so daß Pat. nur langsam und mit Mühe gehen kann; etwas weniger die großen Gelenke der oberen Extremitäten, während fast sämtliche Fingergelenke stark verdickt erscheinen.

An den Seitenteilen des Halses und in der Submaxillargegend sitzen einige bis walnußgroße, derbe, schmerzlose, gegen die Unterlage verschiebliche Drüsen unter normaler Haut (Lymphomata colli).

Der interne Befund ergibt rechtsseitige Apicitis.

Genitalbefund: Die Innenfläche beider kleinen Labien und der Anfangsteil der vorderen Vaginalwand sind der Sitz sehr zahlreicher Geschwüre, die von runder oder ovaler Form und etwa linsen- bis hellerstückgroß sind. Durch Konfluenz entstehen größere Geschwürflächen, die dann eine polyzyklische Begrenzung aufweisen. Der Rand der Geschwüre ist gegen die Basis steil abfallend, stellenweise leicht unterminiert und oft etwas überhängend. Die 2—3 mm unter dem Hautniveau gelegene Basis ist mit einem glatten, ziemlich festhaltenden diphtheroiden Belag bedeckt. Die zwischen den Geschwüren liegende Schleimhaut zeigt keine abnorme Veränderung.

Außer diesen größeren Ulcerationen, die einen großen Teil der Fläche der kleinen Labia und des Vestibulums einnehmen, weisen Innenfläche und Rand der großen Schamlippen einige kleine follikuläre Knötchen auf, die an ihrer Kuppe ein von einem Haare durchbohrtes kleines Pustelchen oder bereits eine kleine kraterförmige Ulzeration tragen; sie erinnern lebhaft an Ulcera mollia follicularia, doch zeigen sie eine viel reichlichere, serös-eitrige Sekretion, wie auch die größeren



Ulcera der kleinen Labien durch eine auffallend reichliche, profuse Sekretion eines dünnflüssigen Eiters ausgezeichnet sind.

Temperatur 38,8°. Albumen und Zucker im Harn negativ. Wassermannsche Reaktion negativ.

Bei der Diagnosestellung wurde zunächst besonders mit Rücksicht auf die follikulären Ulcera an Ulcus molle gedacht, obwohl das klinische Bild nicht das für diese Erkrankung völlig typische war. So war der Rand mit seinem glatten, scharfen Verlauf von dem gezackten und stärkere Entzündungserscheinungen aufweisenden des Ulcus venereum verschieden und auch die Basis ließ das uneben höckerige Aussehen letzterer Affektion vermissen. Ferner war die profuse, dünnflüssig eitrige Sekretion auffallend. In der Tat konnte bei wiederholter mikroskopischer Untersuchung des Geschwüreiters der *Ducrey*sche Bacillus nicht nachgewiesen werden und auch die zweimalige Inokulation mit Geschwüreiter am Oberarm der Patientin hatte ein negatives Ergebnis. Es fanden sich im Ausstrich nur sehr spärliche Bakterien, am auffälligsten waren gramnegative Stäbchen, die von verschiedener Länge häufig eine Lagerung zu zweit erkennen ließen und eine gewisse Ähnlichkeit mit den *Ducrey*schen Bacillen hatten. Hervorgehoben zu werden verdient, daß auch die plumpen, langen, grampositiven Bacillen mit scharf rechteckig abgeschnittenen Enden, die sich regelmäßig beim Ulcus vulvae acutum finden lassen, vermißt wurden. Das Fehlen des Bacillus crassus sprach sehr eindeutig gegen die genannte Affektion, mit der unsere Ulcera, sowohl was klinischen Aspekt wie Beginn und Verlauf betrifft, ziemlich große Ähnlichkeit hatten. Da sich auch sonst für die bekannten Geschwürarten keine Anhaltspunkte ergaben, so war die Stellung einer endgültigen Diagnose der Geschwüre ad genitale nicht möglich.

Die Therapie bestand in interner Verabfolgung von Natrium salicylicum dreimal täglich 1,0 und Applikation von feuchten Verbänden an einigen besonders schmerzhaften Gelenken, während die Ulcera ad genitale zunächst ohne Behandlung gelassen, später einmal im Tag mit 3proz. Borlösung abgespült wurden.

Bereits in den nächsten Tagen ließ die starke, eitrige Sekretion nach, die Geschwüre begannen sich zu reinigen. Die abendlichen Temperaturen überstiegen 38° nicht.

Am 21. V. war die Mehrzahl der Ulcerationen mit Hinterlassung zarter oberflächlicher Narben verheilt, auch ein Teil der Erythemknoten bis auf pigmentierte Stellen rückgebildet.

22. V. Auftreten einiger neuer Erythemknoten an den Unterschenkeln, sowie eines frischen Geschwürs von etwa Linsengröße an der Innenseite des rechten kleinen Labiums.

24. V. Die Geschwüre ad genitale sämtlich verheilt. Die abendlichen Temperaturen anhaltend über 37,5°.

28. V. Die Schwellung der Gelenke in deutlichem Rückgang.

1. VI. An den Streckflächen beider Unterschenkel treten zahlreiche kleinste bis hanfkorngroße Purpuraflecke auf. Die geringen abendlichen Temperatursteigerungen unverändert.



11. VI. Purpura geschwunden, die Gelenkschwellungen rückgebildet. Es bestehen nur noch Schmerzen im rechten Schultergelenk.

18. VI. Nachschub neuer zahlreicher Purpuraflecke an den Unterschenkeln.

1. VII. Purpura geschwunden. An den Unterschenkeln pigmentierte Stellen, die bei Berührung leicht schmerzhaft sind. Abendtemperatur 37—37,3°.

4. VII. Pat. wird geheilt entlassen.

Zusammenfassung: Bei einer 32jährigen Patientin mit tuberkulöser Anamnese, die gegenwärtig an Erythema nodosum mit beträchtlichen Gelenksschwellungen leidet, traten eine Woche vor der Spitalsaufnahme Ulcerationen am Genitale auf. Diese Geschwüre zeigen akuten Charakter, sind äußerst schmerzhaft und erinnern in ihrem Aussehen an Ulcera mollia, so daß auch zunächst diese Affektion in diagnostische Erwägung gezogen wurde. Die bakteriologische Untersuchung bestätigte indes diese Diagnose nicht. In zahlreichen Ausstrichpräparaten des Geschwüreiters war der *Ducrey*sche Bacillus nicht nachzuweisen und auch die Autoinokulation am Oberarm der Patientin hatte ein negatives Resultat. Die Möglichkeit einer geschlechtlichen Infektion lag zwar vor, da der letzte Coitus nach Angaben der Patientin vor 14 Tagen stattgefunden hatte. Die Untersuchung des Mannes der Patientin, der über die vermeintliche Ansteckung seiner Frau äußerst erregt an die Klinik kam, ergab indes keine Zeichen einer floriden oder überstandenen venerischen Affektion, ein Umstand, der ebenfalls gegen die Diagnose Ulcera mollia geltend gemacht werden mußte.

In zweiter Linie mußte an das Ulcus vulvae acutum gedacht werden, doch war die wiederholte Untersuchung des Geschwürseiters wie des Vaginalsekretes auch in dieser Richtung ohne positives Ergebnis. Der erhobene mikroskopische Befund, der nur die gewöhnliche saprophytäre Bakterienflora der Genitalregion zeigt, ergab auch keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer Gangrän. Ebensowenig ließen sich die Geschwüre als eine der bereits beschriebenen symptomatischen Geschwürarten auffassen.

Auffallend erscheint schon in diesem ersten Falle das gleichzeitige Bestehen der akuten rheumatischen Gelenksschwellungen, des nodösen Erythems und der im Verlaufe der Krankheit beobachtete zweimalige Schub einer Purpura rheumatica.

Fall 2. Magdalene T., 45jährige Witwe, wurde am 11. VI. 1919 in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Pat. weiß über in der Kindheit durchgemachte Erkrankungen nichts anzugeben. Als junges Mädchen litt sie wiederholt an Drüsenschwellungen am Hals. Sie hat zwei Partus durchgemacht. Kinder im Alter von 25 und 16 Jahren sind gesund. 1908 Abortus im sechsten Monat.

Die Geschwüre ad genitale bestehen angeblich seit zwei Wochen gleichzeitig mit Schmerzhaftigkeit und Schwellung einzelner Gelenke. Der letzte Coitus fand 1914 statt. Letzte Menstruation Mitte Mai d. Js., vor 3 Wochen.

Status praesens: Kleine, grazil gebaute, abgemagerte Pat. Am Halse, unter dem rechten Ohr, und in der Submentalgegend sitzen derbe, wulstige, gegabelte



Narben nach Scrophulodermata. Beide Sprunggelenke sind deutlich geschwollen und schmerzhaft. Außerdem bestehen Schmerzen im linken Schulter- und in den Fingergelenken, ohne daß hier ein objektiver Befund zu erheben wäre.

Genitalbefund: An der Innenfläche des linken kleinen Labiums und von da auf die angrenzenden Partien des Vestibulums übergreifend, sitzen etwa sechs linsen- bis hellerstückgoße Geschwüre von runder oder ovaler Form. Ein größeres Geschwür ist durch Konfluenz benachbarter kleiner entstanden und polyzyklisch begrenzt. Der Rand der Geschwüre ist ziemlich scharf, nicht unterminiert, fällt steil gegen die etwa 2 mm tiefer gelegene Basis ab, ist leicht gerötet, ohne irgendwelche eingesprengte Knötchen oder Pustelchen erkennen zu lassen. Die Basis der Ulcera ist eben, von einem diphtheroiden Belag bedeckt. Es besteht lebhafte Sekretion eines dünnflüssigen Eiters. Die Geschwüre sind sehr schmerzhaft. Keine Inguinaldrüsenschwellung. Spärliche, schleimig-eitrige Sekretion aus der Cervix, in der ebenso wie im Urethralsekret Gonokokken nicht nachweisbar sind.

Temperatur bei der Aufnahme 37,6°, in den folgenden Tagen wiederholt 38,4° erreichend.

*Wassermann*sche Reaktion negativ, Albumen und Saccharum im Urin nicht nachweisbar.

Der nach *Gram* gefärbte Ausstrich zeigte nur wenige Bakterien, verschiedene grampositive Kokken und kurze Stäbchen, aus denen irgendein Fingerzeig für die ätiologische Deutung des Prozesses nicht zu entnehmen war. Eine am 13. VI. am Oberarm der Pat. mit vom Rande eines kleinen Geschwürs stammenden Eiter vorgenommene Inokulation hatte negatives Ergebnis.

Im weiteren Verlauf, während welches die Pat. ohne Lokaltherapie gelassen wurde und nur Aspirin gegen die Polyarthritis erhielt, zeigten die Geschwüre sehr bald Heilungstendenz.

Die reichliche Sekretion ließ nach, die Beläge begannen sich abzustoßen, so daß bereits am 18. VI. einige Geschwüre verheilt, die anderen ganz gereinigt waren und Pat. am 21. VI. bis auf einige, im Zentrum noch nicht völlig epithelisierte, kleine Stellen geheilt entlassen werden konnte. Auch die Gelenksschwellungen waren zurückgegangen und die Temperatur, die am 17. noch 37,5 erreicht hatte, war zur Norm zurückgekehrt.

Zusammenfassung: Eine 45jährige Witwe, die seit 5 Jahren keinen Coitus ausgeübt haben will, erkrankt bei gleichzeitig bestehendem, akutem Gelenkrheumatismus an plötzlich auftretenden, multiplen, sehr schmerzhaften Ulcerationen am äußeren Genitale, welche nach mikroskopischem Befund und sonstigem Verhalten in keine der bisher bekannten Geschwürsarten einzureihen sind.

Fall 3. Therese S., 42jährige Monteurswitwe, wurde am 21. VI. 1919 wegen Geschwürsbildung am Genitale in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Vater starb nach 37 Jahren nach einem Unfall, die Mutter im 56. Lebensjahre an einem Herzleiden. Ein Bruder ging im Alter von 36 Jahren an einer chronischen Bauchfellentzündung zugrunde.

Als Kind hat Pat. Scharlach und Masern durchgemacht und war dann bis 1904, ihrem 27. Lebensjahre, stets gesund. In den Jahren 1904—1907 litt sie wiederholt an Gelenkrheumatismus mit Schwellungen der Gelenke an den oberen und unteren Extremitäten.

Im Februar 1917 traten Drüsenschwellungen am Hals auf, die auch heute noch vorhanden sind. Im Januar 1918 entwickelte sich unterhalb des Kinns eine ebenfalls heute noch bestehende Fistel. Damals traten auch wieder Schmerzen in den Fußgelenken auf, die in wechselnder Stärke bis jetzt vorhanden sind. Im Januar



1919 bemerkte Pat. eine an der Nase sitzende Hauterkrankung, die als Lupus vulgaris diagnostiziert und mit Röntgenstrahlen behandelt wurde.

Im März 1919 kam es nach Vereiterung einer Drüse zu Geschwürsbildung am Halse. Auch die Schmerzen in den Gelenken waren wieder stärker, das rechte Sprunggelenk zeigte eine deutliche Schwellung, zu der sich im Verlaufe zweier Wochen auch eine solche des linken Sprunggelenkes gesellte. Es bestanden abendliche Temperaturensteigerung.

Vor 14 Tagen trat eine Verschlimmerung im Zustande der Pat. ein, die Gelenksschwellungen nahmen zu, die Schmerzen wurden so heftig, daß Pat. nicht mehr gehen konnte, das Fieber erreichte oft 39°. Gleichzeitig bildeten sich am Genitale erbsengroße und größere Blasen mit eitrigem Inhalt, welche sich nach zwei Tagen zu schmerzhaften Geschwüren umwandelten. Die Geschwüre traten nicht alle auf einmal, sondern schubweise im Verlaufe einiger Tage auf.

Hinsichtlich der Geschwüre gibt Pat. weiters an, daß sie bereits zweimal an einer ähnlichen Affektion gelitten habe. Das erstemal im Jahre 1907, als sie eine ihrer rheumatischen Attacken hatte. Die Geschwüre bestanden mehrere Wochen und heilten schließlich auf Salbenverbände. Das zweite Mal traten die Geschwüre im Dezember 1918 auf und bestanden bis zum Februar 1919, ohne daß damals der Rheumatismus eine Verschlimmerung gezeigt hätte.

Seit 8 Tagen sind auch die Handgelenke geschwollen und die Unterschenkel zeigen einen kleinen, aus roten Flecken bestehenden Ausschlag.

Letzter Coitus vor 15 Jahren, letzte Menstruation vor 2 Tagen.

Zwei Partus, Kinder sind gesund. Kein Abortus.

Status praesens: Die mittelgroße, grazil gebaute, abgemagerte Pat., die im Wagen an die Klinik gebracht wurde, macht einen schwerkranken, hilflosen Eindruck. Gehen und Stehen sind ihr unmöglich, schon der Versuch aufzutreten verursacht große Schmerzen.

Die Sprunggelenke der Pat. sind beiderseits stark geschwollen, wodurch die Füße plump und unförmlich erscheinen. Die über den Knöcheln liegende Haut ist leicht gerötet und fühlt sich wärmer an als die der Umgebung. Auch an beiden Handgelenken ist eine, wenn auch nicht so hochgradige Schwellung wahrnehmbar, während die übrigen großen und kleinen Gelenke nicht betroffen sind.

Die Haut der Unterschenkel und über den Fußrücken ist von reichlichen, dicht beisammenstehenden, stecknadelkopf- bis linsengroßen, zum großen Teil follikulär angeordneten Purpuraflecken übersät, die teils heller- oder lividrot gefärbt sind, teils bräunliche oder gelbgrüne Farbentöne zeigen.

Im Bereiche des knorpeligen Anteils der Nase, auf Haut und Schleimhaut, befindet sich ein zum Teil schon in Ausheilung begriffener Herd von Lupus vulgaris.

Zu beiden Seiten des Halses in der Submaxillargegend sitzen mehrere bis nußgroße, bewegliche, nicht schmerzhafte Drüsen, während sich unter dem Kinn und unterhalb des rechten Ohres strahlige Narbenzüge und zum Teil mit Krusten bedeckte Fistelmündungen befinden.

Genitalbefund: An der Innenseite beider großer und kleiner Labien, im Vestibulum und den vorderen Partien der oberen Vaginalwand, wie in der Perineal- und Perianalgegend finden sich ungefähr 20 Geschwüre verschiedener Größe. Die kleinsten sind etwas über stecknadelkopfgroß, die größeren erreichen die Größe eines Zwanzighellerstückes. Ihre Form ist rund oder oval, wie mit dem Locheisen ausgestanzt; durch Konfluenz entstandene, größere Ulcerationen haben eine polycyklisch verlaufende Begrenzung. Die Geschwüre sind 4—5 mm tief, haben eine glatte, von festhaftendem, diphtheroidem, graugelbem Belag bedeckte, nicht granulierte Basis und einen scharfen, unterminierten, manchmal weit überhängenden Rand. Die Geschwüre zeigen eine auffallend reichliche, serös-eitrige Sekretion

und sind bei Berührung äußerst schmerzhaft. Die zwischen den Ulcerationen liegende Haut zeigt keinerlei Veränderung. Urethra und Cervix ohne besonderen Befund. Gonokokken negativ.

Temperatur 38,1°. Albumen und Zucker negativ. *Wassermann*sche Reaktion negativ.

Interner Befund: Außer einer fraglichen Schallverkürzung über der linken Lungenspitze normale Verhältnisse. Auch das Blutbild weist keine gröberen Veränderungen auf: Erythrocyten 4,250 000, Leukocyten 3 400, Sahli 65, Färbeindex 0,8. Neutrophile polynucleäre 71%, Eosin-polynucleäre 1%, Lymphocyten 26%.

Verlauf: 22. VI. und 23. VI. Die Morgentemperatur subfebril, die Abendtemperaturen erreichen 39,1°.

23. VI. Inokulation von Geschwürseiter auf dem linken Oberarm der Pat.

24. VI. Auftreten von einigen subkutanen schmerzhaften Knoten an den Unterschenkeln (*Erythema nodosum*).

25. VI. Die Inokulationsstelle am Oberarm reaktionslos. Exzision eines linsengroßen Geschwürs am linken großen Labium. Nachmittagstemperatur bis 38,3°.

29. VI. Die Geschwüre zeigen spontane Reinigungstendenz, die diphtheroiden Beläge werden abgestoßen. Purpura und Gelenkschwellung im Rückgang, die Schmerzen lassen nach. Die Morgentemperatur normal, nachmittags 37,8°.

4. VII. Die Gelenkschwellungen im weiteren Rückgang. Pat. fühlt sich viel wohler. Die Purpura ist bis auf einzelne Flecke geschwunden. Die Erythemknoten am Unterschenkel ziemlich unverändert.

9. VII. Gelenke nicht mehr geschwollen. Pat. ist schmerzfrei. Die kleineren Ulcera ad genitalis sind sämtlich geheilt, die größeren, rein granulierend, epithelisieren vom Rande her. Temperatur normal.

13. VII. Ulcera geheilt. Die Stellen, wo die Erythemknoten ihren Sitz hatten, zeigen bräunliche Pigmentierung.

14. VII. Pat. wird geheilt entlassen.

Zusammenfassung: Im Falle 3 handelt es sich um eine 42jährige heruntergekommene Patientin, deren letzter Coitus angeblich 15 Jahre zurückliegt. Außer Lymphomen bietet sie einen Lupus vulgaris der Nase dar. Gleichzeitig mit einer akuten Verschlimmerung eines seit Jahren wiederholt auftretenden Gelenkrheumatismus, der durch eine Purpura rheumatica und später durch ein Erythema nodosum kompliziert ist, kommt es zur schubweisen Entwicklung von klinisch dem Ulcus vulvae acutum ähnlichen, sehr schmerzhaften Geschwüren ad genitale. Die mikroskopische Untersuchung des Geschwüreiters hat ein negatives Resultat. Auch die Autoinokulation mit Geschwüreiter hat ein negatives Ergebnis.

Der Verlauf der Geschwüre ist ein rascher und gutartiger; der Prozeß kommt nach etwa 4wöchiger Gesamtdauer zur Heilung.

Hervorgehoben sei die anamnestische Angabe der Patientin, daß sie bereits 2 mal an den gleichen Geschwüren gelitten habe; das eine Mal, vor mehreren Jahren, seien dieselben ebenfalls gelegentlich der Verschlimmerung ihres alten rheumatischen Leidens aufgetreten, ein zweites Mal, ohne daß damals der Rheumatismus eine Verschlechterung gezeigt hätte.

Das zur histologischen Untersuchung excidierte linsengroße Geschwür stellt sich als ein tiefer, bis an die Cutis-Subcutisgrenze reichender

Substanzverlust dar. Die Basis ist von einem fibrinösen Belag bedeckt, in dessen Maschen sich große Mengen eines ungemein zellreichen Exsudats von polynucleären Leukocyten vorfinden. Unterhalb des Belages stößt man auf ein junges Granulationsgewebe mit vielfach parallel nach aufwärts ziehenden reichlichen Gefäßen und den gewöhnlichen zelligen Elementen (Lymphocyten, Plasmazellen, Fibroblasten). Epithel und Papillarkörper der benachbarten Hautpartien zeigen keine Veränderungen.

Bald nach Beobachtung der vorliegenden 3 interessanten Fälle ist uns durch die liebenswürdige Mitteilung Professor *Kyrles* ein vierter ganz analoger Fall zur Kenntnis gekommen, den dieser um dieselbe Zeit in seiner Privatpraxis beobachtet hatte. Auch hier waren bei einer Patientin im Verlaufe einer schmerzhaften rheumatischen Kniegelenkschwellung und eines fieberhaften nodösen Erythems zahlreiche Ulcerationen im Vestibulum und an den Vaginalwänden aufgetreten, die hinsichtlich Klinik und Verlauf mit unseren Fällen vollkommene Übereinstimmung aufwiesen. Im Gegensatze zu unseren Patientinnen handelte es sich hier um eine gut genährte, kräftige Frau in den besten äußeren Lebensverhältnissen. Auch hier nahmen die Geschwüre einen akuten, gutartigen Verlauf und kamen bald mit dem Schwinden des rheumatischen Leidens zu vollständiger Ausheilung.

Die Kenntnis dieses 4. Falles, welcher sich so gut unseren eigenen Beobachtungen anreiht, bestärkte uns in der Anschauung, in dem Auftreten dieser Geschwüre bei rheumatisch erkrankten Personen nicht etwas Zufälliges zu sehen, sondern irgendeinen später noch zu besprechenden Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen anzunehmen. Bevor wir aber die verschiedenen Möglichkeiten eines solchen Zusammenhanges untersuchen, wollen wir in Kurzem die gemeinsamen Merkmale zusammenfassen, die unsere Krankengeschichten bieten.

Zunächst wird in übereinstimmenderweise von unseren Patientinnen mit aller Bestimmtheit angegeben, daß die Genitalgeschwüre nicht im Anschluß an einen Geschlechtsverkehr entstanden seien. Die Glaubwürdigkeit dieser Angabe in Frage zu ziehen, lag keine Veranlassung vor, da es sich 2 mal um Witwen im 5. Lebensdezennium handelt und bei der dritten Patientin (Fall 1), einer 32jährigen Frau, die Untersuchung des Mannes vorgenommen werden konnte, die, wie erwähnt, das Freisein desselben von irgendwelchen Krankheitserscheinungen ergab.

Was die Art des Entstehens der Geschwüre anbelangt, so können wir darüber keine eigene Beobachtung mitteilen, da zur Zeit der Spitalaufnahme der Patientinnen das Krankheitsbild bereits voll entwickelt war, und müssen uns auf die Wiederholung der anamnestischen Angaben der Patientinnen beschränken, daß die Geschwüre plötzlich unter brennenden Schmerzen entstanden seien. Die intelligente Patientin



Th. S. (Fall 3) wußte noch zu berichten, daß sie bei Auftreten der Schmerzen im Spiegel zunächst eitrige Blasen am Genitale beobachten konnte, aus denen die Geschwüre entstanden wären.

Das sich bei der Untersuchung der 3 Fälle darbietende Krankheitsbild läßt sich bei Vorhandensein mancher — allerdings nicht sehr wesentlicher — Differenzen in seinen Hauptmerkmalen unschwer zusammenfassen.

Es handelt sich um runde oder ovale Geschwüre, die ihren Sitz an der Innenfläche der kleinen Labien, im Vestibulum, im Anfangsteil der Vagina, am Perineum und Circa anum haben. Ihre Größe schwankt zwischen der einer Linse und eines Kreuzers; durch Konfluenz entstehen größere Geschwürflächen, teils sind sie ziemlich oberflächlich, teils von beträchtlicher Tiefe, wie das histologische Präparat von Fall 3 zeigt, bis in das subcutane Fettgewebe reichend. Der Rand ist scharf, oft etwas überhängend und unterminiert, zeigt mitunter entzündliche Rötung oder läßt dieselbe vermissen. Die Basis ist im allgemeinen glatt, von diphtheroidem, graugelbem Belag bedeckt. Es besteht reichliche Sekretion eines dünnflüssigen Eiters und außerordentlich große Schmerzhaftigkeit. Die zwischen den Geschwüren liegende Haut zeigt keine krankhafte Veränderung.

Was den Verlauf der Geschwüre betrifft, so muß derselbe als äußerst gutartiger bezeichnet werden, so daß in 3—4 Wochen vollständige Heilung eingetreten ist. Rezidive traten während der Dauer unserer Beobachtung nicht auf, scheinen aber nach der Anamnese im Falle 3 vorkommen zu können.

Wenn wir das eben beschriebene Aussehen und den Verlauf der Geschwüre überblicken, so bietet es nichts für die bekannten Geschwürarten Charakteristisches, daß daraus eine Diagnose zu stellen wäre. Es ist ja am Genitale sehr häufig unmöglich, aus dem klinischen Aussehen allein eine sichere Diagnose zu stellen. Je länger man sich mit der Pathologie der Vulva beschäftigt, um so vorsichtiger wird man bei der Diagnosestellung sein und immer noch die anderen Untersuchungsmittel zu Hilfe ziehen. Immerhin kann gesagt werden, daß in Entstehung, Aussehen und Verlauf der beschriebenen Geschwüre eine große Ähnlichkeit mit dem Ulcus vulvae acutum besteht und daß auch die Abgrenzung gegenüber aphthösen Geschwüren bei der einfachen Inspektion nicht leicht ist, so daß sich die Differentialdiagnose besonders mit diesen Geschwüren zu befassen haben wird.

Um der Diagnose näherzukommen, mußte die mikroskopische und kulturelle Untersuchung des Geschwüreiters herangezogen werden. Leider können die Untersuchungen insofern keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, da in Fall 1 und 2 kein Kulturversuch unternommen wurde, so daß sich in diesen Fällen das vorliegende Tatsachenmaterial nur auf die Eiterausstrichpräparate beschränkt.

In diesen zeigte sich vor allem ein vollständiges Fehlen der uns bekannten pathogenen Mikroorganismen, so des *Ducrey*schen Bacillus, des Gonokokkus, des Bacillus crassus und der bekannten Gangränerreger. Dagegen findet sich eine mehr weniger reichliche uncharakteristische Flora, die sich ja auch sonst in Ausstrichen aus dieser Gegend findet. Unter ihnen fielen uns spärliche gramnegative Stäbchen auf, die häufig eine Anordnung zu zweit erkennen ließen. Ihre Länge ist eine verschiedene, die Dicke übertrifft die des *Ducrey*schen Bacillus. Die Form ist gestreckt oder ganz leicht gekrümmt. An einzelnen Stellen sind sie intraleukocytär gelegen.

Dieser mikroskopische Befund spricht vor allem gegen eine der Geschwürarten, für die uns ein bakterieller Erreger bekannt ist. Auch die kulturellen Untersuchungen des Geschwüreiters vom Falle 3, welche auf aeroben und anaeroben Nährboden vorgenommen wurde, zeigte ein vollständiges Fehlen aller bekannten pathogenen Keime. Schließlich wurde die Färbung der Gewebschnitte aus einem Geschwür vom Falle 3 mit Methylenblau, nach *Gram* und auf Tuberkelbacillen vorgenommen, und ergab Abwesenheit jedweder Bakterien im Gewebe.

Die bakteriologische Untersuchung hat also keinen Anhaltspunkt für irgendeine der bekannten Geschwürarten ergeben. Wenn wir noch erwähnen, daß in allen 3 Fällen die Autoinokulation mit dem Geschwüreiter keinen positiven Erfolg hatte, daß die Wassermannuntersuchung negativ ausfiel, ebenso die Untersuchung des Urins auf Zucker und Eiweiß und daß schließlich der interne Befund eine Allgemeinerkrankung, bei der das Auftreten von akuten Ulcerationen am Genitale bereits beschrieben ist, ausschließen ließ, so haben wir das gesamte Tatsachenmaterial vereinigt, welches uns veranlaßte, keine der bereits beschriebenen Geschwürarten anzunehmen und an eine neue, noch nicht gekannte Ulceration zu denken. Die angeführten Tatsachen wollen wir nun bei der Differentialdiagnose in gebührender Weise berücksichtigen.

Wir haben schon erwähnt, daß nach dem klinischen Verhalten die Geschwüre am meisten Ähnlichkeit mit dem Ulcus vulvae acutum aufweisen. Nicht nur der klinische Aspekt, sondern auch das akute Auftreten, der rasche gutartige Verlauf, die große Schmerzhaftigkeit, die Entstehung ohne Zusammenhang mit einem Geschlechtsverkehr sind höchst auffallende Merkmale weitgehender Übereinstimmung zwischen beiden Affektionen. Als differente Punkte müssen hervorgehoben werden, daß das Ulcus vulvae acutum bei jüngeren, meist sogar auffallend kräftigen Personen aufzutreten pflegt, unsere Patientinnen dagegen in reiferen Jahren und schwächliche, heruntergekommene Individuen waren. Viel schwerwiegender als dieser nebensächliche Umstand aber spricht gegen die Diagnose Ulcus vulvae acutum das Fehlen des für diese Geschwürart typischen Befundes des Bacillus



crassus, der sich ja regelmäßig im Geschwüreiter nachweisen läßt und nicht nur in frisch entstandenen Ulcera vorhanden zu sein pflegt, sondern sich auch im Vaginalsekret und hier auch noch nach Abheilung der Geschwüre finden läßt, wodurch der Einwand, daß unser negatives Resultat darauf zurückzuführen sei, daß die Geschwüre zur Zeit der Untersuchung bereits vollkommen entwickelt seien, entkräftet wird.

Gegenüber dem in zweiter Linie differential-diagnostisch in Betracht kommenden Ulcus venereum wäre zunächst der Unterschied im klinischen Bilde hervorzuheben. Die Tiefe der Geschwüre war eine beträchtlichere als beim Ulcus venereum, der Rand zwar unterminiert, aber glatt und nicht gezackt und auch die ebene, mit diphtheroidem Belag bedeckte Basis war gegen die uneben höckerige, „wurmstichige", mit Eiter bedeckte des Ulcus molle different. Dazu kommt die exzessive Schmerzhaftigkeit der Geschwüre in unseren Fällen, welche die des Ulcus molle bedeutend übertraf. Hinsichtlich der mikroskopischen Untersuchung konnte, wie bereits erwähnt, der *Ducrey*sche Bacillus in keinem Falle nachgewiesen werden. Der negative Ausfall der vorgenommenen Autoinokulation mit Geschwüreiter spricht gleichfalls gegen die Annahme von Ulcera venerea. Schließlich verdient auch die in 2 Fällen gemachte Angabe, daß der letzte Coitus um Jahre zurückliege, Berücksichtigung, wie ja auch im Falle 1 durch Untersuchung des Mannes die Annahme einer geschlechtlichen Übertragung hinfällig wurde.

Lues und Gonorrhöe als Ursache der Geschwüre war leicht auszuschließen, ebenso akute und chronische Infektionskrankheiten, sowie die nichtinfektiösen Allgemeinerkrankungen, bei denen bisher akute Ulcerationen am Genitale beschrieb ensind. Wohl zeigten alle 3 Patientinnen Zeichen einer noch bestehenden oder überstandenen Tuberkulose der Lungen bzw. der Haut, doch ist die Annahme einer tuberkulösen Natur der Geschwüre infolge des akuten und äußerst gutartigen bis zu vollständiger Heilung führenden Verlaufes und durch die histologische und bakteriologische Untersuchung sofort von der Hand zu weisen. Auch die bestehende Entkräftung und Blutarmut unserer Patientinnen kann nicht allein für das Auftreten der Geschwüre verantwortlich gemacht werden. Bei den Ulcerationen, die im Verlaufe einer schweren Anämie beschrieben sind, handelte es sich um gangränöse Geschwüre, die in unseren Fällen durch den mikroskopischen Befund auszuschließen sind. Außerdem hat uns ja der 4. Fall von Professor *Kyrle* gezeigt, daß keinesfalls Unterernährung und Anämie notwendige Vorbedingung für das Entstehen dieser Geschwüre seien und daß daher diesem Umstand weniger Gewicht beizumessen sei.

Von den idiopathischen Geschwüren wurde bereits das Ulcus vulvae acutum ausgeschlossen. Die Ulcera gangraenosa, die hierher gehören, sind durch ihren foudroyanteren Verlauf, die Massigkeit der nekrotischen



Schorfe, die starke entzündliche Rötung und Infiltration der Umgebung der Geschwüre und den putriden, widerlichen Geruch ausgezeichnet. Das Fehlen des charakteristischen bakteriologischen Befundes spricht noch sicherer als die klinischen Differenzen gegen die Annahme gangränöser Geschwüre.

Von herpetischen Ulcerationen, mit denen unsere Geschwüre keine Ähnlichkeit hatten, sind sie schon durch das klinische Verhalten unterschieden.

Nicht so leicht ist Abgrenzung gegenüber den aphthösen Geschwüren, mit denen sie große klinische Ähnlichkeiten haben. Wir sehen aber in der evidenten Abhängigkeit unserer Geschwüre von dem rheumatischen Leiden, mit welchem sie in Auftreten, Entwicklung und Heilung zusammengingen, einen wesentlichen Unterschied gegenüber den aphthösen Geschwüren und wollen daher auch diese Geschwürart ausschließen.

Von Hautkrankheiten mit genitaler Lokalisation käme höchstens das Erythema multiforme in Betracht, an welches man ja infolge des gleichzeitigen Bestehens der rheumatischen Symptome denken könnte. In den beschriebenen Fällen war aber das Genitale niemals allein, sondern immer neben den anderen typischen Lokalisationen miterkrankt, und es hat sich auch niemals um tiefgreifende, unterminierte Ulcerationen, sondern nur um ganz oberflächliche, seichte, glattrandige Substanzverluste gehandelt, die aus ursprünglich elevierten papulösen Efflorescenzen hervorgegangen waren. Immerhin möchten wir nicht zu viel Gewicht auf die klinischen Differenzen geben, da ja verschiedene Intensitäten desselben Prozesses ganz verschiedene Bilder hervorrufen können, und behalten uns vor, noch darauf zurückzukommen.

Das Ulcus vulvae chronicum ist von vornherein durch das vollkommen akute und gutartige Verhalten unserer Geschwüre auszuschließen.

Durch diese differentialdiagnostischen Erwägungen glauben wir die Genitalgeschwüre unserer Fälle von den bekannten Geschwürformen mit Sicherheit abgetrennt zu haben mit einziger Ausnahme der aphthösen Geschwüre. Bei der weitgehenden Ähnlichkeit beider Prozesse und dem Fehlen bakteriologischer Charakteristica ist hier eine Abgrenzung nach dem klinischen Aussehen unmöglich. Ermöglicht dürfte eine solche nur durch die Betrachtung des Gesamtkrankheitsbildes werden. Dieses war, wie erwähnt, in sämtlichen unserer Fälle ganz allgemein ausgedrückt durch mehr oder weniger reichlich vorhandene rheumatische Symptome charakterisiert.

Wir kommen somit auf das Zusammentreffen beider Prozesse zu sprechen und stehen nicht an, unsere Meinung eines gewissen kausalen Zusammenhanges zu vertreten.

In unseren drei Fällen zeigten zwar die Patientinnen nebenbei auch die Zeichen einer frischen oder älteren Skrophulotuberkulose, so daß auch dieses Moment



ätiologisch in Frage kommen könnte. Doch ist die tuberkulöse Natur der Geschwüre mit Rücksicht auf deren Akuität, beningen Verlauf, bakteriologischen und histologischen Befund ohne weiteres abzulehnen. Auch kamen die Geschwüre trotz Fortbestehens der tuberkulösen Symptome in kurzer Zeit zu vollständiger Heilung, so daß auch an einen indirekten Zusammenhang nur insoweit zu denken wäre, als das tuberkulöse Leiden mit zur Entkräftung der Pat. beigetragen haben mochte. Schließlich hat uns der vierte Fall gezeigt, daß die beschriebenen Geschwüre auch bei einem kräftigen, gut genährten Individuum ohne irgendwelche Zeichen einer bestehenden oder überstandenen Tuberkulose auftreten können.

Glauben wir also einen direkten oder indirekten Zusammenhang mit Tuberkulose ablehnen zu müssen, so erscheint ein anderes in allen Krankengeschichten wiederkehrendes Moment für die ätiologische Auffassung der Ulcerationen von um so größerer Bedeutung. In 2 unserer Fälle war außer den Genitalgeschwüren ein Erythema nodosum mit hochgradiger akuter multipler Gelenkschwellung und eine Purpura rheumatica vorhanden, ebenso in dem Falle *Kyrles*, der sich nur durch das Fehlen der Purpura von den erwähnten Fällen unterschied. Das Zusammenfallen dieser Erkrankungen war sicher kein zufälliges, weil sie gleichzeitig auftraten und die Geschwüre und Hauterscheinungen gleichzeitig mit den Gelenksschwellungen zurückgingen. In dem einen Falle konnten wir auch gleichzeitig mit einem neuen Schub von Erythemknoten das Auftreten eines Geschwürs ad genitale beobachten. Besondere Erwähnung verdient noch der Umstand, daß die eine Patientin (Fall 3) mit Sicherheit angab, daß sie ähnliche Geschwüre an der Vulva schon einmal vor Jahren gleichzeitig mit einer ihrer häufigen rheumatischen Attacken hatte und daß diese auch damals mit der Besserung ihres Allgemeinleidens geheilt seien. Diese anamnestische Angabe der intelligenten und verläßlichen Patientin schien uns eine Stütze der Ansicht, daß zwischen Rheumatismus und den Genitalgeschwüren ein kausaler Zusammenhang bestehe, zu sein.

Die Frage nach der Art desselben sei noch einer kurzen Besprechung unterzogen.

Da in 3 von 4 Fällen ein typisches Erythema nodosum bestand, so ist wohl der Gedanke zunächstliegend, die Geschwüre als *genitale Lokalisation eines Erythema nodosum* aufzufassen. Das gleichzeitige schubweise Auftreten, der akute spontan zur Heilung führende gutartige Verlauf, die Schmerzhaftigkeit, der Sitz in der Subcutis und tieferen Cutis sind Merkmale recht weitgehender klinischer Übereinstimmung. Beschrieben wurde eine genitale Lokalisation des Erythema nodosum allerdings noch nicht, fände aber ein Analogon im Erythema exsudativum multiforme, das zwar von den meisten Autoren vom Erythema nodosum getrennt wird, aber doch als eine diesem nahestehende Erkrankung aufgefaßt werden darf. Hier kommen neben den typisch lokalisierten Efflorescenzen der äußeren Haut Schleimhauterscheinungen nicht selten zur Beobachtung. Die Zugehörigkeit dieser an sich wenig charak-



teristischen Erosionen zum multiformen E. erhellt vor allem durch Art und Gleichzeitigkeit des Auftretens sowie den mit den übrigen Manifestationen übereinstimmenden Verlauf, kurz durch jene Momente, die auch für unsere Auffassung der nosologischen Stellung der Geschwüre unserer Fälle maßgebend waren; ohne daß freilich hier wie dort ein stringenter Beweis hierfür zu erbringen sein dürfte.

Einwendungen gegen die Auffassung der Geschwüre als Erythema nodosum dürften vielmehr von zwei anderen Gesichtspunkten aus erhoben werden. Zunächst einmal ist der Begriff der Geschwürsbildung etwas dem Erythema nodosum der Haut völlig Fremdes. Die Tatsache, daß die cutanen und subcutanen Knoten so gut wie niemals geschwürig zerfallen, wird in allen Lehrbüchern als charakteristisches Moment hervorgehoben. Gegenüber diesem Einwand wird man zu bedenken haben, daß an sich typische Erscheinungen durch Besonderheiten ihrer Lokalisation in ihrem Aussehen und Verlauf sehr wesentlich modifiziert werden können, eine Tatsache, für die sich in der Dermatologie mehr als ein Beispiel anführen ließe. Neben anatomischen spielen dabei sicher auch andere Momente lokaler Natur, Irritabilität, Maceration usw. eine Rolle. Zu diesen besonderen Lokalisationen wird man auch das weibliche Genitale zählen dürfen. Diese Überlegung, durch die wir den lokalen Terrainverhältnissen eine nicht unwesentliche Bedeutung für die Morphologie eines Krankheitsprozesses zuerkennen, läßt es durchaus im Bereich der Möglichkeit erscheinen, daß auch in unseren Fällen in gewisser Lokalisation Ulcerationen, trotzdem sie als solche nicht zum typischen Bilde gehören, sich entwickelten.

Der *zweite* Einwand ist im vierten der Fälle (Fall 2 unserer Beobachtung) gegeben. Hier sind Genitalgeschwüre und Gelenkschwellungen allein vorhanden, ohne daß es zur Entwicklung irgendwelcher Hauterscheinungen gekommen wäre, die uns die Diagnosenstellung Erythema nodosum gestattet oder auch nur nahegelegt hätte. Im Rahmen der übrigen 3 Fälle beobachtet, könnte wohl auch hier an ein Erythema nodosum gedacht werden, bei dem die supponierte Noxe nicht zur Entwicklung des typischen klinischen Bildes in Form der bekannten Knoten an den Unterschenkeln, sondern neben den Allgemeinerscheinungen (Fieber, Gelenkschwellung) nur zu einer genitalen Geschwürsbildung geführt hat. Die in allen anderen Belangen weitgehende Analogie mit den übrigen Fällen könnte diese Auffassung bis zu einem gewissen Grade stützen. Trotzdem muß es fraglich erscheinen, ob wir uns damit nicht zu sehr auf den Boden des Hypothetischen begeben, wenn wir ein Erythema nodosum diagnostizieren, ohne daß das Vorhandensein typischer Hautmanifestationen die Grundlage hierfür abgibt.

Jedenfalls möchten wir aber auch für die Geschwüre dieses Falles eine endogene Entstehung annehmen und in ihnen ein der Gelenk-

schwellung koordiniertes Symptom einer Allgemeinerkrankung erblicken. Da neben den Geschwüren Schwellungen der Gelenke das hervorstechendste Symptom bildeten, wird man sie in die Gruppe der „rheumatischen“ Erkrankungen einreihen dürfen, wobei wir uns des Ungewissen dieses Sammelbegriffes voll bewußt sind.

An dieser Stelle sei erwähnt, daß *Sachs*[25]) in seiner Arbeit über Vulvitis das Vorkommen von Ulcerationen am weiblichen Genitale bei Arthritis erwähnt. Da außer dieser allgemein gehaltenen Feststellung keine näheren Angaben über Aussehen und Verlauf der Geschwüre oder die Art der Gelenkschwellung gemacht werden, möchten wir dies bloß erwähnen, ohne daß daraus per analogiam ein Schluß hinsichtlich der Geschwüre unserer Fälle gezogen werden könnte. Auffallend ist es jedenfalls, daß als stets wiederkehrendes gemeinsames Merkmal aller 4 Fälle sehr beträchtliche und schmerzhafte Schwellungen der Gelenke mit im Vordergrund des Krankheitsbildes standen und den rheumatoiden Charakter der Erkrankung dokumentierten.

Es sei noch bemerkt, daß ja auch die idiopathischen Erytheme (Eryth. exsud. multif. und Eryth. nodosum) und die Purpura vielfach als rheumatoide Affektionen aufgefaßt werden, eine Auffassung, die die Brücke zwischen den drei mit Hauterscheinungen einhergehenden, als Erythema nodosum angesehenen Fällen und dem vierten als einziges rheumatoides Symptom Gelenkschwellungen darbietenden Fall bilden kann.

Nach dem Gesagten möchten wir also in den akuten Ulcerationsprozessen des weiblichen Genitales, die wir in rascher Aufeinanderfolge in 3 Fällen von Erythema nodosum auftreten sahen, ein den Hauterscheinungen dieser Krankheit analoges Symptom erblicken und hinsichtlich des 4. Falles der Möglichkeit einer weiteren Fassung des Begriffes der Grundkrankheit als einer dem Erythema nodosum nahestehenden infektiösen, in die Gruppe der rheumatoiden Affektionen gehörigen Allgemeinerkrankung Raum geben.

Die Frage nach endgültiger Stellung und Ätiologie der Geschwüre aber läuft letzten Endes auf die Frage nach der Ätiologie des Erythema nodosum und der Klärung der Beziehungen zwischen diesem und den verwandten rheumatoiden Krankheiten hinaus.

Bei dieser Annahme, daß die Geschwüre als Symptom einer in die Gruppe der rheumatoiden Affektionen gehörige Allgemeinerkrankung aufzufassen seien, müßten wir natürlich auch damit rechnen, daß sie ebenso wie das Erythema multiforme und die anderen verwandten Erkrankungen gelegentlich einmal ohne gleichzeitige Gelenksschwellung auftreten können. In solchen Fällen wäre die Diagnose und eine Abgrenzung von den aphthösen Geschwüren sehr erschwert, von denen wir ja als einzigen wesentlichen Unterschied nur ihr Auftreten bei



rheumatoiden Erkrankungen bestehen ließen. Es wurde ja erwähnt, daß gerade die Diagnose der aphthösen Geschwüre infolge Fehlens eines charakteristischen bakteriologischen Befundes so schwer ist, und man müßte daran denken, daß einige Fälle, die bisher als aphthöse Geschwüre aufgefaßt wurden, gleich den unseren auf rheumatischer Basis entstanden seien. Das beschriebene Bild der Aphthosis vulvae hat uns ja den Eindruck einer infektiösen Erkrankung erweckt und wir haben das gleichzeitige Auftreten von Erythema nodosum-artigen Hauterscheinungen schon erwähnt. Es ist also möglich, daß ein Teil der Fälle von aphthösen Geschwüren der Vulva mit unseren Geschwüren identisch sind und sich von ihnen nur dadurch unterscheiden, daß bei ihnen durch das Fehlen von Gelenksschwellungen ein Hinweis auf ihre rheumatische Natur nicht gegeben ist. In dem von uns beobachteten und in dieser Arbeit mitgeteilten Fall von Aphthosis vulvae haben wir als neuartiges Symptom eine beiderseitige Iritis gesehen. Da Iritiden als Komplikationen von Gelenkrheumatismus auftreten können, aber auch viele ohne nachweisbare Gelenkschwellung auftretende Iritiden von den Okulisten auf rheumatische Entstehung gedeutet werden, so finden wir darin eine weitere Analogie unseres Falles von Aphthosis vulvae mit rheumatischen Erkrankungen.

Neben der Mitteilung über das Vorkommen von Geschwüren bei rheumatoiden Allgemeinerkrankungen glauben wir auch durch den obigen Hinweis auf die aphthösen Geschwüre eine neue Beurteilung möglichst dieser letzteren, bisher ätiologisch vollkommen unklaren Form von Ulcerationen angeregt zu haben.

Wir haben uns erlaubt, trotz der geringen Zahl der Beobachtungen unsere Fälle bereits jetzt zur Kenntnis zu bringen, weil ihr zeitliches Zusammentreffen und das Auffallende ihres charakteristischen Verhaltens uns die Bildung der wiedergegebenen Anschauung darüber ermöglicht hat. Vielleicht werden dadurch auch bisher zurückgehaltene Mitteilungen ähnlicher Beobachtungen angeregt worden sein.

Dieser Beitrag zur Kenntnis der Vulvitis ulcerosa beansprucht abgesehen vom theoretischen Interesse auch ein allgemeinpraktisches, da durch gewisse Ähnlichkeiten mit dem Ulcus venereum die Kenntnis der beschriebenen Geschwüre in differentialdiagnostischer Richtung wichtig ist. Daß diesem Umstand auch in forensischer Hinsicht große Bedeutung zukommen kann, bedarf kaum besonders erwähnt zu werden.

Zusatz bei der Korrektur: Durch eine freundliche Mitteilung Geheimrat *Jadassohns* erfahren wir, daß ein dem unseren ähnlicher Fall von ihm in der Berl. Klin. Wochenschr. 1904, Nr. 37 u. 38 („Über infektiöse und toxische hämatogene Dermatosen“) beschrieben wurde. Ein 13jähriges Mädchen erkrankte plötzlich unter Fieber und zeigte



außer einem aphthenartigen Geschwür ad genitale leicht erhabene, hellrote, infiltrierte Herde über den Schulterblättern und erythema-nodosum-artige Knoten an den Unterschenkeln — ein Bild, das nach *Jadassohn* weder als typisches Erythema nodosum noch als typisch aphthöser Prozess anzusprechen war. Wenn auch das Erythema nodosum unserer Fälle als die typische idiopathische Form desselben erschien, so ist bei der noch völlig ungeklärten Ätiologie desselben die Unterscheidung des echten Eryth. nodos. von ähnlichen symptomatischen nodösen Prozessen kaum möglich, was natürlich auch für unsere Fälle gilt.

Literatur.

[1]) *Veit*, Handbuch der Gynäkologie. — [2]) *Schauta*, Lehrbuch der gesamten Gynäkologie. — [3]) *Hofmeier*, Handbuch der Frauenkrankheiten. — [4]) *Zweifel*, Deutsche Chirurgie. Lief. 61. Über die Krankheiten des äußeren weiblichen Genitales. — [5]) *Finger, Jadassohn, Ehrmann, Gross*, Handbuch der Geschlechtskrankheiten. — [6]) *Welander*, Insonte oberflächliche (Ano-)Genitalgeschwüre bei Frauen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **68**. 1903. — [7]) *Tschapin*, Über Geschwüre an den weiblichen Genitalien ohne venerischen Ursprung. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **97**, 468. — [8]) *Scherber*, Zur Klinik und Ätiologie einiger am weiblichen Genitale auftretender seltener Geschwürsformen. Dermatol. Zeitschr. **20**, H. 2. 1913. — [9]) *Scherber*, Weitere Mitteilungen zur Klinik und Ätiologie der pseudotuberkulösen Geschwüre am weiblichen Genitale. Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 26. — [10]) *Lipschütz*, Klinische und bakteriologische Untersuchungen über das Ulcus vener. und seine Komplikationen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **76**. 1905. — [11]) *Róna*, Der gangränöse, phagedänische und diphtheritische Schanker der Autoren. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **67**. 1903. — [12]) *Matzenauer*, Zur Kenntnis und Ätiologie des Hospitalbrandes. Arch. f. Derm. u. Syphilis, Orig., **55**. 1901. — [13]) *Lipschütz*, Über eine eigenartige Geschwürsform des weiblichen Genitales (Ulcus vulvae acutum). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **114**. 1913. — [14]) *Nivet*, Ulceration consécutive a un absces de la glande de Bartholin, simulant un chancre simple. Ann. de dermatol. et de syphil. **7**. 1886. — [15]) *Buschke*, Hautkrankheiten bei Gonorrhöe. Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Bd. II. — [16]) *Salomon*, Über Hautgeschwüre gonorrh. Natur. Münch. med. Wochenschr. **9**. 1903. — [17]) *Thalmann*, Das Ulcus gonorrhocum serpiginosum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **71**. 1904. — [18]) *Xylander*, Zwei Fälle von Ulcus gonorrh. serpiginos. beim Manne. Dtsch. med. Wochenschr. 1909. — [19]) *Neumann*, Über aphthöse Schleimhautgeschwüre und konsekutive Hautkrankheiten. Vers. d. Naturforsch. u. Ärzte in Wien. 1894. — [20]) *Neumann*, Die Aphthen am weibl. Genitale. Wien. klin. Rundschau 1895, Nr. 19 u. 20. — [21]) *Neumann*, K. D. Verhandlg. d. Wien. dermatol. Ges., 8. XI. 1893; ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **26**. 1894. — [22]) *Christlieb*, Über Stomatitis u. Vulvitis aphthosa. Inaug.-Diss. Würzburg 1895. — [23]) *Curschmann*, Der Abdominaltyphus. Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. III. — [24]) *Lartigan*, Brit. med. Journ. 1899; ref. Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1900, Nr. 2. — [25]) *Sachs*, Beiträge zur Pathologie der Vulvitis. Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 23.



Über eine Kombination von Acne conglobata und acneiformen Tuberkuliden, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Tuberkulide.

Von

Dr. Wilhelm Dressler.

(Aus der dermatologischen Abteilung des Wilhelminenspitales in Wien [Primarius Prof. Dr. *M. Oppenheim*].)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Januar 1922.)

Die Pathologie der Tuberkulide hat durch die Forschungen der letzten 2 Jahrzehnte, insbesondere auf tierexperimentellem und klinischem Gebiet, wesentliche Aufklärung erfahren. Durch die Vermehrung der klinischen Beobachtungen ist eine schärfere Abgrenzung der einzelnen Krankheitsformen ermöglicht worden, wobei allerdings die Zugehörigkeit einer Reihe von Dermatosen zur Krankheitsgruppe der Tuberkulide bisher noch immer strittig ist. Insbesondere aber in der Erforschung der Pathogenese der Tuberkulide sind gerade in den letzten Jahren sehr bedeutende Fortschritte erzielt worden. In dem alten Streite, ob die Tuberkulide durch bloße Toxinwirkung oder durch Bacilleninvasion der Haut hervorgerufen werden, neigen jetzt die meisten Autoren dahin, eine bacilläre Genese dieser Erkrankungen anzunehmen. Wir wissen heute, daß neben der Menge der in die Haut eingedrungenen Bacillen die Disposition der Haut, die im wesentlichen durch ihre anatomisch-chemische Struktur einerseits und durch die allergische Reaktionsfähigkeit gegen die eingedrungenen Bakterien andererseits bestimmt wird, für das Entstehen der Tuberkulide in hohem Maße von Bedeutung ist. Insbesondere hat die Heranziehung des Immunitätsfaktors durch *Gougerot*, *Zieler* und *Lewandowsky* außerordentlich befruchtend auf die Erkenntnis der pathogenetischen Zusammenhänge gewirkt, welche die Grundlage für die Entstehung der mannigfachen Formen der Hauttuberkulose abgeben. Wie weit nun neben diesen inneren Momenten auch äußere Faktoren für die Entstehung von Tuberkuliden mitbestimmend sind, ist bisher in viel zu geringem Maße bei den Untersuchungen berücksichtigt worden und *Jadassohn* konstatiert in seinem auf dem XI. Kongreß der Deutschen dermatologischen Gesellschaft gehaltenen Referat über die Tuberkulide, daß gerade über



die Frage, ob nicht bloß durch innere Momente, sondern auch ***durch äußere Läsionen und Erkrankungen Tuberkulide provoziert resp. in ihrer Lokalisation beeinflußt werden können***, nur wenig bisher bekannt sei. Für die Beantwortung dieser Frage dürfte nun der im nachfolgenden mitgeteilte Krankheitsfall einige wertvolle Anhaltspunkte ergeben.

Der 32jährige Färbergehilfe K. K. kam am 10. I. 1921 zum erstenmal auf unsere Abteilung. Aus der Anamnese des Pat. wäre mitzuteilen, daß er als Kind

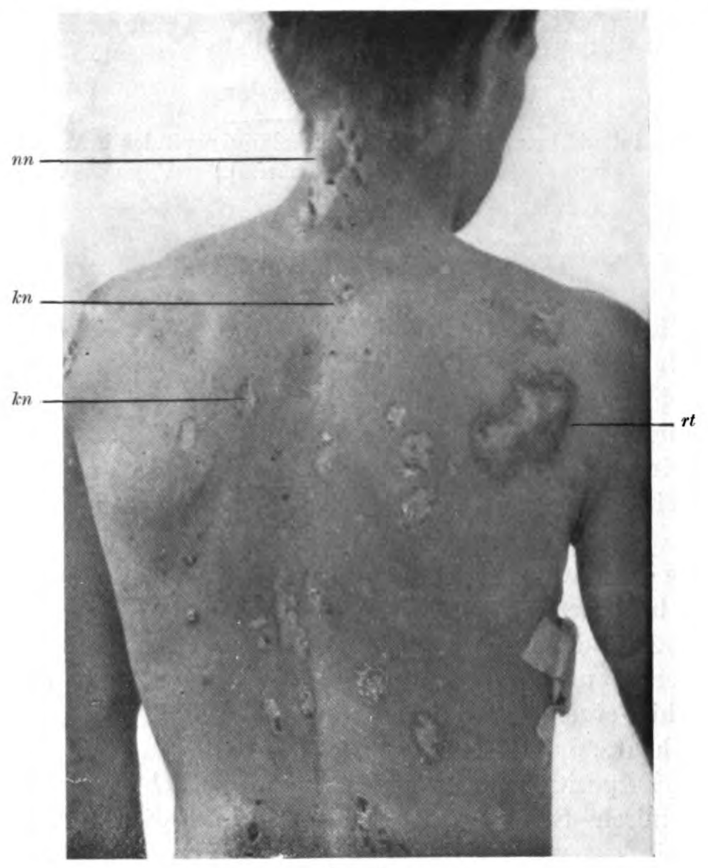


Abb. 1.

Masern, später zweimal Influenza mitgemacht und mehrmals kurzdauernde Bronchitiden überstanden hat. Seit der Pubertät leidet der Patient an Mitessern und Acneknoten im Gesicht, auf der Brust und am Rücken. Im Jahre 1915 traten nun zum erstenmal größere entzündliche Knoten auf der Brust und am Rücken auf, welche nach Incision abheilten, von Zeit zu Zeit aber immer wieder von neuem vereinzelt am Stamme und auf den Extremitäten erschienen.

Bei der Aufnahme in unsere Abteilung im Januar 1921 bot der Pat. nun folgendes Bild:

Auf den Schultern, am Rücken, besonders in der hinteren Schweißfurche und in der rechten Axilla, ferner in der Kreuzbeingegend und vereinzelt auf den Oberschenkeln und in der Unterbauchgegend sind in der Haut Efflorescenzen von Hirsekorngröße bis Talergröße, flach über die Umgebung erhaben. Alle sind an die



Follikel der Haut gebunden, ihre Konsistenz ist vermehrt, wo Narbenbildung vorherrscht, derb, die größeren zeigen deutliche Erweichung und Fluktuation. Die Farbe ist entzündlich rot, auf Glasdruck bleibt sie bestehen. Aus vielen größeren Efflorescenzen entleert sich gelblichweißer, ranzig riechender Eiter aus Höhlen und Gängen, welche die Haut gleichsam unterminieren. Die ausheilenden Efflorescenzen zeigen derbe Narben, welche in flächenhafter Ausdehnung entweder mehr oder minder tief unter dem Niveau der Haut liegen oder hypertrophisch wuchernd

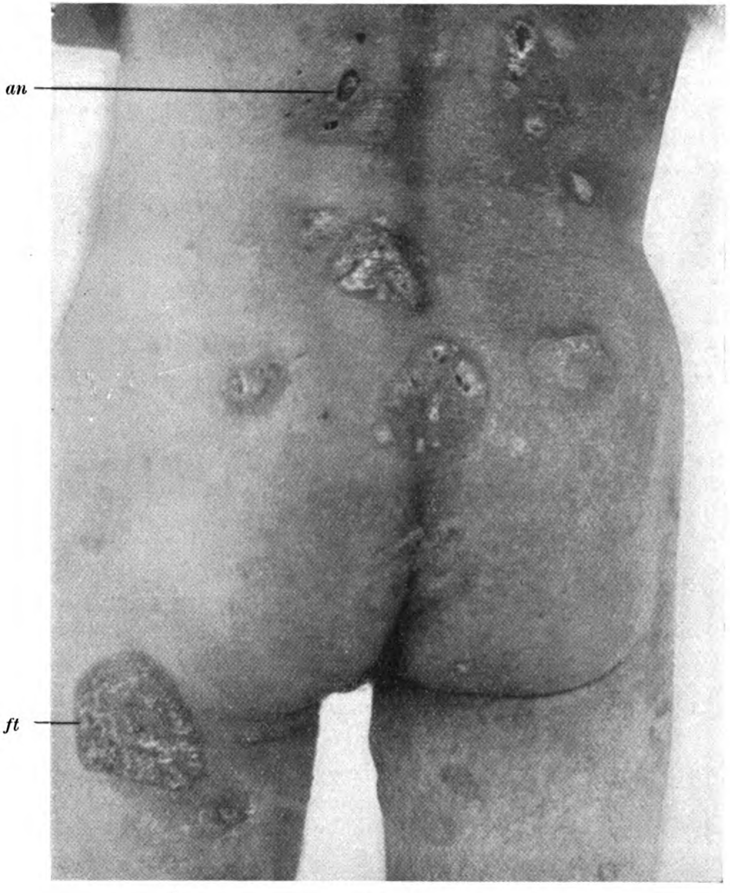


Abb. 2.

die Haut verdicken, ja stellenweise sogar knotige Erhebungen bilden, die meist im Zentrum eine nabelförmige Einziehung aufweisen (Abb. 2, *a n*). Besonders starke Narbenbildungen zeigt die Haut des Nackens, wo die Narben auch auf die behaarte Kopfhaut übergreifend, keloidartig gewuchert sind und derbe, längs verlaufende Wülste bilden, zwischen denen deprimierte Narbenpartien vielfach von brückenartigen Bildungen durchzogen sind (Abb. 1, *n n*). Die Follikelöffnungen der Haut sind erweitert und mit plumpen Comedonen erfüllt, welche teilweise als Doppelcomedonen auftreten und stellenweise in Gruppen angeordnet erscheinen. Daneben sieht man auf der Haut des Rückens und der Brust sehr zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße Depressionen, die vielfach in Form eines schiefen Trichters in die Haut eingesenkt sind und am Grunde den schwarzen Kopf eines Comedos erkennen lassen. Diese narbigen Depressionen, welche unschwer als die von *Lang*



beschriebenen, durch Druck-Atrophie bei mächtiger Comedonenbildung entstehenden Comedonarben erkennbar sind, konfluieren stellenweise zu größeren, von sinuösen Rändern begrenzten Hautnarben, welche vielfach von erhaltenen dünnen Hautbrücken durchzogen sind, so daß ein netzartiges Aussehen an solchen Stellen zustande kommt (Abb. 1, *k n*). Die Pirquetimpfung ergibt ebeno wie die *Wassermann*sche Reaktion bei unserem Pat. ein negatives Resultat.

Das ganze klinische Bild, die entzündlichen, an die Follikel gebundenen Knoten, ihr gehäuftes Auftreten im Bereich der Axilla und des Nackens und insbesonders das Vorhandensein zahlreicher inveterierter Comedonen und der von *Lang* und *Spitzer* als überaus charakteristisch für diese Krankheit beschriebenen Comedonarben ließen an der Diagnose einer Acne conglobata keinen Zweifel. — Pat. wurde unter dieser Diagnose von *Porias* in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft im Februar 1921 vorgestellt.

Unter Cacodylbehandlung und Quarzlichtbestrahlung heilten schließlich die meisten Knoten ab und Pat. verließ unsere Abteilung. Als er nun am 11. X. 1921 wieder unsere Behandlung aufsuchte, bot er ein völlig verändertes Bild. Die Comedobildung trat jetzt in den Hintergrund, auch waren nur mehr wenig Acneknoten zu sehen. Dagegen hatten sich am Grund der alten Narben am Stamm und auf den Extremitäten blaurote Infiltrate entwickelt, welche sich teilweise über die flächenhaften Narbenbildungen erstreckend, scheibenförmige bis handtellergroße Plaques bilden (Abb. 2, *f t*), vielfach aber die keloidartig gewucherten narbigen Knoten in Form eines mehr oder minder breiten Saumes umgeben und stellenweise sogar gyrierte Formen darbieten (Abb. 1 u. 3, *rt*). Die Konsistenz der Infiltrate ist ziemlich matsch, wo nicht durch darunter liegende Narben eine größere Derbheit vorgetäuscht wird, stellenweise besteht deutliche Fluktuation und bei Druck entleert sich aus mehreren Öffnungen dünner, krümeliger Eiter. Auf Glasdruck bleibt die livide Verfärbung bestehen. Die Oberfläche dieser Infiltrate ist glatt, stellenweise krustöse Auflagerungen aufweisend. Aber auch auf normaler Haut haben sich in einzelnen Stellen, wie z. B. vorne an der Brust, Infiltrate entwickelt, welche nierenförmig sind, bis Pflaumengröße erreichen, flach über die Haut erhaben sind und im übrigen die gleichen Charaktere wie die schon geschilderten, an die Acnenarben gebundenen Efflorescenzen aufweisen (Abb. 3, *n t*). Alle diese Efflorescenzen sind über der Unterlage gut verschieblich und zeigen nur geringe Schmerzhaftigkeit. — Neben diesen Infiltraten sieht man über den Ellbogen und an der Streckseite der Kniegelenke ziemlich zahlreiche hanfkorngroße bis kleinlinsengroße Papeln, die ziemlich derb sind, eine braungelbe bis livide Farbe aufweisen und im Zentrum eine Kruste tragen. In ihrer Nachbarschaft sind seichte narbige Depressionen zu sehen, welche teilweise braun pigmentiert sind und scharf abfallende Ränder haben. Comedonen fehlen fast vollkommen an diesen Hautstellen.

Die interne Untersuchung unseres Pat. ergab bis auf eine deutliche Einschränkung des rechten *Krönig*schen Lungenspitzenfeldes einen negativen Befund. Die Röntgenuntersuchung zeigte etwas verstärkte Hiluszeichnung beiderseits, insbesondere rechts. — Die *Wassermann*sche Reaktion ergab wieder ein negatives Resultat. *Dagegen trat nach Pirquetimpfung diesmal eine deutliche positive Reaktion auf.* Auf subcutane Injektion von $^1/_{10}$ mg Alttuberkulin wurde nur eine Stichreaktion beobachtet, während eine allgemeine Reaktion wie auch Herdreaktionen zunächst ausblieben. *Bei Wiederholung der gleichen Dosis trat eine überaus starke Herdreaktion auf. Pat. klagte über heftige Schmerzen in den meisten Hautefflorescenzen, welche eine deutliche Schwellung zeigten, stark succulent waren und stellenweise einen bis 1 cm breiten entzündlich geröteten Hof aufwiesen.* Auch bei der nunmehr zu therapeutischen Zwecken eingeleiteten Tuberkulinkur stellten sich nach den ersten Injektionen diese Herdreaktionen regelmäßig, wenn auch in geringerer



Intensität als das erste Mal, ein, erst später trat Gewöhnung ein und die Reaktionen blieben aus. Auf Morosalbeneinreibung zeigte die Haut ebenfalls regelmäßig eine deutliche Reaktion.

Zur histologischen Untersuchung wurden an zwei Stellen Stücke der lividen Infiltrate excidiert und nach Alkoholhärtung und Paraffineinbettung mit Hämalaun-Eosin und mit Weigerts Elasticafarbstoff behandelt.

In Schnitten aus dem ersten Hautstück sieht man zahlreiche erweiterte Follikel, von denen einzelne sackartig ausgebuchtet sind und nach allen Seiten Aus-

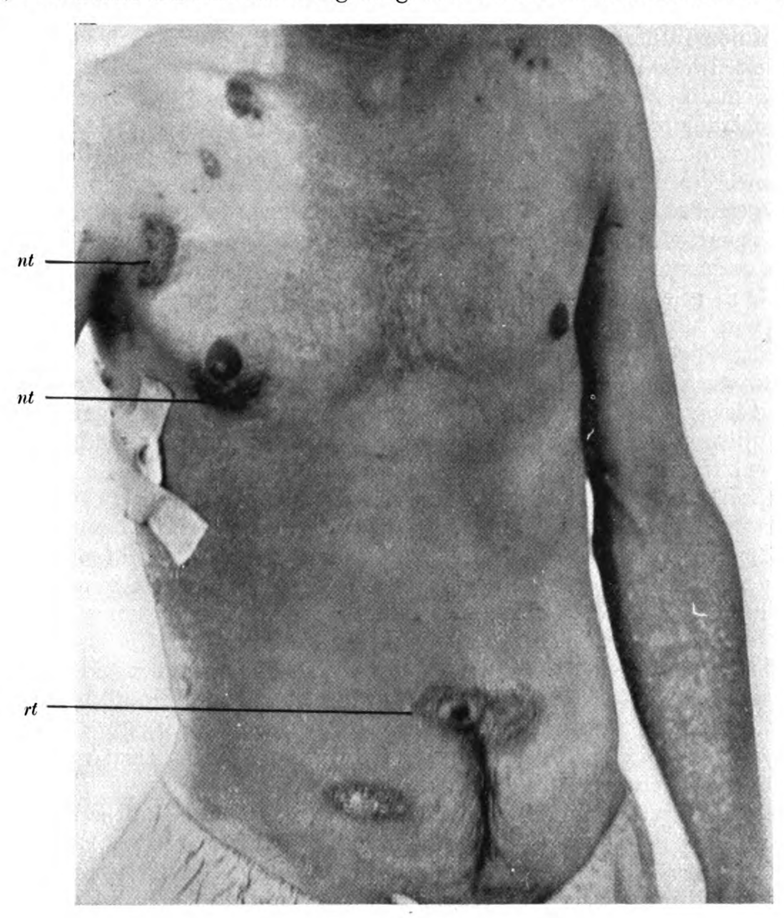


Abb. 3.

stülpungen und zapfenartige Epithelwucherungen aufweisen. Alle diese erweiterten Follikel sind mit mächtigen Hornmassen erfüllt. In der Umgebung dieser Follikel findet sich ein entzündliches Granulationsgewebe, bald in Haufen und Strängen angeordnet, bald in diffuser Ausbreitung. Es weist größtenteils einen unspezifischen Charakter auf und ist aus Rundzellen und Fibroblasten zusammengesetzt. An einzelnen Orten zeigt es jedoch ausgesprochene *tuberkuloide Struktur*. Man sieht epitheloide Zellen und nicht sehr spärlich Riesenzellen, die vereinzelt sogar den *Langhans*schen Typus repräsentieren. Nekrosen sind nirgends zu sehen. In das Granulationsgewebe eingebettet, finden sich allenthalben teils solide, zentral verhornte Epithelmassen, teils von Epithel ausgekleidete Hohlräume, welche die Querschnitte der seitlichen Ausläufer der erweiterten Follikel darstellen. In den



tieferen **Hautpartien** sind nur vereinzelte Herde entzündlicher Infiltrate, namentlich in der Umgebung der Gefäße, wahrnehmbar.

In den Schnitten aus der zweiten excidierten Efflorescenz erweist sich die Cutis größtenteils narbig verändert. Ihre normale kollagene Struktur ist geschwunden und auch von der elastischen Substanz sind nur spärliche Reste vorhanden. In die veränderte Cutis sind entzündliche Infiltrate unspezifischen Charakters eingelagert in Form von unscharf begrenzten Nestern und Strängen, welche namentlich die oberen Schichten der Cutis einnehmen, während in den tieferen Schichten nur stellenweise kleinere Herde solcher Infiltrate um die Gefäße wahrnehmbar sind. — In den Infiltraten finden sich reichlich erweiterte und auch neugebildete Gefäße, die teilweise mit Leukocyten und Rundzellen vollgestopft sind. Die ganze Cutis ist ödematös, aufgelockert und auch die Epidermis zeigt als Folge der ödematösen Durchtränkung reichliche Vakuolenbildung. Vielfach dringen die entzündlichen Infiltrate auch in die Epidermis ein und man sieht innerhalb des Rete Malpighi mehrere mit Leukocyten und Kerntrümmern zerfallender weißer Blutkörperchen erfüllte Hohlräume, über welchen die parakeratotisch veränderte Hornschicht blasenartig abgehoben erscheint. Stellenweise kommunizieren diese in der Epidermis vorhandenen Leukocytenansammlungen direkt mit den in den obersten Cutisschichten gelegenen Infiltraten. — Nirgends finden sich in diesem Schnitt Infiltrate von tuberkuloidem Bau. Die größeren Gefäße in der Tiefe der Cutis zeigen hochgradige Veränderungen, die Intima ist gewuchert, so daß das Lumen der Gefäße stark eingeengt ist, die Gefäßwand läßt die normale Struktur vermissen und ist größtenteils in ein Narbengewebe umgewandelt, das nur mehr von wenigen Infiltratzellen durchsetzt ist. An diesen Veränderungen sind die Venen in stärkerem Maße als die Arterien beteiligt.

Im Anschluß an die ersten Tuberkulininjektionen, welche, wie erwähnt, mit starken Herdreaktionen verbunden waren, traten schubartig in disseminierter Aussaat am Rücken, auf der Brust, am Gesäß und auf den Extremitäten nicht sehr zahlreiche papulöse Efflorescenzen auf, welche zuerst hanfkorngroß waren, später bis über linsengroß wurden, keine sehr scharfe Begrenzung zeigten und deutlich infiltriert erschienen. Die Farbe dieser Papeln war blaßrot, die Oberfläche schuppend und stellenweise mit einer dünnen Kruste im Zentrum bedeckt. Einzelne dieser Papeln blaßten in kurzer Zeit zu Pigmentflecken ab, während die Mehrzahl derselben längere Zeit unverändert persistierten.

Bei der histologischen Untersuchung dieser Efflorescenzen zeigt es sich nun, daß diese Veränderungen durch kleine herdförmige, vorwiegend perivasculär angeordnete Infiltrate gebildet werden, die in der papillären und subpapillären Schicht der Cutis liegen und banal entzündlichen Charakter zeigen. Sie bestehen aus Rundzellen, spärlichen polymorphkernigen Leukocyten und ziemlich vielen Fibroblasten. Nirgends sind tuberkuloide Strukturen zu beobachten. In den tieferen Schichten der Cutis finden sich nur spärliche Infiltrate, die längs der Gefäße, deren Wand an manchen Stellen auch von Entzündungszellen durchsetzt sind, und der Umgebung der Schweißdrüsen angeordnet sind. Die obersten Schichten der Haut sind infolge ödematöser Durchtränkung aufgelockert, ebenso wie die Epidermis, die über den veränderten Cutispartien Spalten- und Lückenbildung aufweist. Stellenweise finden sich auch die unteren Epidermisschichten von Leukocyten durchsetzt. Im Zentrum des Erkrankungsherdes besteht eine ganz oberflächliche Nekrose, die nur das Epithel und die Spitzen der Papillen betrifft, am Rande der Efflorescenzen zeigt die Epidermis hyperkeratotische und parakeratotische Veränderungen.

Die eigenartige Beschaffenheit der im Krankheitsbild unseres Patienten hervortretenden Erscheinungen, welche vom gewohnten Bilde



der Acne conglobata abwichen, insbesondere die auf dem Boden der alten Narben aufgetretenen lividen Infiltrate erweckten in uns den Verdacht, daß wir es mit einer tuberkulösen Erkrankung der Haut zu tun hätten. Diese Annahme wurde durch den *stark positiven Ausfall der Herdreaktion* nach subcutaner Tuberkulininjektion bestätigt. Dem Ergebnis der histologischen Untersuchung, bei der wir vorwiegend banal entzündliche, meist um die Gefäße lokalisierte Infiltrate der oberen Hautschichten und nur in einem Schnitt auch das Vorkommen von tuberkuloiden Strukturen feststellen konnten, möchten wir für die Stellung der Diagnose keine besondere Bedeutung beimessen. Denn wir wissen heute, daß tuberkuloiden Strukturen keineswegs ein spezifischer Charakter zukommt und insbesondere dürfen wir dem in unserem Fall beobachteten Auftreten von tuberkuloiden Gewebsformen keinerlei Beweiswert zuerkennen, zumal ähnliche Formen tuberkuloiden Granulationsgewebes mit Riesenzellen sogar von *Langhans*schem Typus auch bei der Acne conglobata in der Umgebung der erweiterten und mit Hornmassen erfüllten Follikel beobachtet werden. Andererseits ist es auch bekannt, daß die tuberkuloide Struktur nicht unbedingt zum Bilde der Tuberkulose gehört. Insbesondere wissen wir aus den Untersuchungen von *Lewandowsky*, *Juliusberg* und auch von *Kyrle*, daß gerade bei den Tuberkuliden im Anfang nur banal entzündliche Erscheinungen zu sehen sind, und daß erst in einem späteren Stadium tuberkuloide Gewebsformen in Erscheinung treten. Wir begnügen uns daher mit der Feststellung, daß die in unserem Falle erhobenen histologischen Befunde unserer klinischen Diagnose in keiner Beziehung widersprechen. Eine wichtige Stütze für unsere Diagnose erblicken wir dagegen in dem Auftreten von typischen papulonekrotischen Tuberkuliden im Anschluß an die Tuberkulininjektionen, eine Erscheinung, die ja schon vielfach beschrieben wurde; insbesondere ist das Auftreten von Lichen scrophulosorum nach Tuberkulininjektionen mehrfach beobachtet worden. In der eigenartigen Erscheinungsform des vorliegenden Krankheitsbildes, insbesondere auch in der typischen Lokalisation von papulonekrotischen Efflorescenzen und der nach ihrem Abheilen zurückbleibenden charakteristischen Narben an der Streckseite der Extremitäten, ferner in dem Auftreten einer positiven Herdreaktion nach subcutaner Tuberkulinzufuhr wie auch von typischen papulonekrotischen Tuberkuliden im Anschluß an diese Injektionen sehen wir alle jene Momente, die uns zur Diagnose eines Tuberkulides in unserem Falle berechtigen. Der interne Befund wie auch die Röntgenuntersuchung geben uns allerdings nur wenig Anhaltspunkte für das Bestehen einer tuberkulösen Affektion in den inneren Organen. Doch wissen wir, daß das Auftreten von Tuberkuliden gerade bei gutartigen Tuberkulosen besonders häufig beobachtet wird, und daß vielfach beim Vorhandensein von Haut-



tuberkuliden ein innerer tuberkulöser Herd klinisch gar nicht nachweisbar ist, so daß das geringe Ausmaß der Veränderungen, welche wir in unserem Falle für das Bestehen einer tuberkulösen Affektion in den inneren Organen verwerten können, uns keinesfalls in der Diagnose der Tuberkulide erschüttern kann. Das Auftreten der letzteren in großen scheibenförmigen Plaques, wie wir sie in unserem Fall beobachten konnten, die Lokalisation am Stamm, das Vorwiegen der Pustulation, welche auch histologisch festgestellt wurde, bilden jene Eigentümlichkeiten, welche wir dem acneiformen Tuberkulid als charakteristisch zuschreiben [1]).

Das Zusammentreffen von Acne conglobata und acneiformen Tuberkuliden (Acne cachecticorum) in unserem Falle beansprucht zunächst einmal ein gewissermaßen historisches Interesse. Nachdem *Hebra* bereits die Acne cachecticorum als eine bei Skrofulösen häufig vorkommende Erkrankung beschrieben hatte, als deren wichtigstes Merkmal er das Fehlen von Comedonen hervorhob, hatte *Kaposi* später, gerade das letztere Merkmal außer acht lassend, die Acne cachecticorum mit dem Krankheitbilde der Acne conglobata identifiziert. So kam es, daß, als durch die neueren Forschungen die tuberkulöse Natur der Acne cachecticorum erwiesen wurde, und andererseits das Krankheitsbild der Dermatitis follicularis et perfollicularis conglobata von *Lang* und *Spitzer* scharf umschrieben worden war, auch für die letztere Erkrankung durch lange Zeit eine tuberkulöse Ätiologie, insbesondere von der Wiener Schule, angenommen wurde. Auf diese Tatsache verweist *Finger* in einer jüngst erschienenen Arbeit und bespricht einen von ihm selbst vor einiger Zeit beobachteten Fall von sicherer Acne conglobata, bei dem wiederholte intracutane Injektionen von steigenden Tuberkulindosen stets reaktionslos verliefen, wodurch nach der Ansicht *Fingers* die nichttuberkulöse Natur dieser Krankheit unzweifelhaft dargetan sei, da es sich hier um einen jener seltenen Fälle handle, die von der tuberkulösen Infektion überhaupt verschont worden waren.

Nun haben wir Grund zur Annahme, daß das Zusammentreffen der Acne conglobata mit den Tuberkuliden in unserem Falle keinesfalls ein zufälliges sei, vielmehr scheint uns, wie gleich näher ausgeführt werden soll, ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen gegeben.

Es wurde bereits erwähnt, daß die meisten Autoren (*Jadassohn*, *Darier*, *Lewandowsky*, *Leiner* u. a.) heute auf dem Standpunkt stehen, daß die Tuberkulide eine bacilläre Erkrankung sind, mithin die Trennung dieser Krankheitsformen von den übrigen Hauttuberkulosen nur mehr

[1]) Pat. wurde am 3. XI. 1921 und 1. XII. 1921 unter der Diagnose eines papulonekrotischen Tuberkulids von *Oppenheim* in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft demonstriert.



künstlich aufrechterhalten werden könne. In der überwiegenden Anzahl der Fälle handelt es sich um eine hämatogene Infektion, wobei aus irgendeinem inneren tuberkulösen Herd Bacillen ins Blut gelangen — und wir wissen heute, daß auch bei gutartigen Tuberkulosen Bacillen relativ häufig im Blute kreisen — und dann das eigenartige Krankheitsbild der Tuberkulide hervorrufen. Nun ist es ja eine Tatsache, daß Tuberkelbacillen viel häufiger im Blute zirkulieren, als Tuberkulide zur Beobachtung gelangen. Die Ursache dieser Erscheinung liegt zunächst einmal in der geringen Disposition für Tuberkulose, welche wir nach allen Beobachtungen der Haut zuschreiben müssen. Vermöge ihrer ganzen anatomisch-chemischen Struktur und vielleicht auch der in der Haut zur Wirkung gelangenden besonderen Temperaturverhältnisse ist die Haut kein guter Nährboden für die Tuberkelbacillen, dafür spricht nicht nur die Seltenheit der Hauttuberkulosen gegenüber dem häufigen Vorkommen der Tuberkulose in den inneren Organen, sondern auch der meist gutartige Verlauf und das langsame Forschreiten der tuberkulösen Hautaffektionen. Neben dem konstitutionellen Faktor kommt weiterhin auch der allergischen Reaktionsfähigkeit der Haut eine wichtige Rolle bei der Abwehr der in die Haut eingedrungenen Bakterien zu, so daß wir annehmen können, daß bei hohem Antikörpergehalt die in die Haut eingedrungenen Bacillen infolge ihrer daselbst ohnehin herabgesetzten Vitalität so vollkommen abgebaut werden, daß der ganze Vorgang der bacillären Hautinvasion nach außen hin völlig reaktionslos verlaufen kann. Es ist nun klar, daß eine Änderung dieser beiden eben besprochenen Faktoren — der Hautstruktur und der Hautimmunität — für das Entstehen von Hauttuberkulosen von besonderer Bedeutung sein muß. Wenn sich auch das Verhalten des erstgenannten Faktors unserer Beurteilung im allgemeinen entzieht, so besitzen wir andererseits für die Schwankungen des Immunitätsgrades einen verläßlichen Indicator in der Tuberkulinreaktion. Tatsächlich wissen wir ja, daß eine Verminderung der Tuberkulosereaktionsfähigkeit, gekennzeichnet durch eine abgeschwächte oder aufgehobene Pirquetreaktion, bei einer Reihe von Erkrankungen statthat, zunächst bei gewissen allgemeinen Infektionskrankheiten, wie z. B. bei der Grippe, ferner bei den beiden exanthematischen Erkrankungen Scharlach und insbesondere Masern, nach deren Auftreten nicht bloß häufig eine Verschlimmerung der internen Tuberkuloseherde, sondern namentlich auch die Entwicklung von Tuberkuliden sehr oft zur Beobachtung gelangt. Daß aber auch Hautaffektionen allein imstande sind, den Immunitätsgrad der Haut zu verändern, haben uns die Untersuchungen von *Oppenheim* und *Wechsler* und jüngst wieder von *Gutmann* gezeigt. Insbesondere die erstgenannten Autoren haben gefunden, daß unter anderen Erkrankungen auch durch Eiterungen der Haut und des Unterhautzellgewebes die Reaktions-



fähigkeit der Haut geschwächt wird. So beobachteten sie unter 30 Fällen von Acne vulgaris nur 11 mal einen positiven, dagegen 19 mal einen negativen Ausfall der Pirquetreaktion. Das Zusammentreffen der Acne conglobata und der Tuberkulide in unserem Falle legt daher die Vermutung nahe, daß hier die vorausgegangene starke Eiterung der Haut eine Abschwächung der Reaktionsfähigkeit gegen die tuberkulöse Noxe bewirkt hat, eine Annahme, welche durch den negativen Ausfall der Pirquetreaktion zur Zeit des ersten Aufenthaltes des Patienten auf unserer Abteilung erheblich gestützt wird. Diese Verminderung der Immunität dürfte dann in zweierlei Richtung gewirkt haben. Zunächst wurde ein alter, innerer Tuberkuloseherd, den wir vielleicht in der rechten Lungenspitze vermuten dürfen, wo wir eine Einengung des *Krönig*schen Feldes wahrnehmen konnten, zur Exacerbation gebracht, so daß von ihm aus Tuberkelbacillen ins Blut gelangten, die sich dann auch in der Haut festsetzen konnten, welche ihrem Eindringen wieder infolge des herabgesetzten Gehaltes an Immunkörpern keinen genügenden Widerstand entgegenzusetzen vermochte. Wie weit neben der Schwächung der Immunität durch die Acne conglobata auch die Veränderung des konstitutionellen Faktors der Hautdisposition für die Entstehung der Tuberkulide in unserem Falle von Bedeutung war, läßt sich leider nicht mit Sicherheit bestimmen. Immerhin halten wir es zumindest für sehr wahrscheinlich, daß durch die chronische Erkrankung die Haut unseres Patienten in einer Weise verändert wurde, daß sie einen günstigen Nährboden für die eindringenden Tuberkelbacillen abgab. Daß die Möglichkeit einer Beeinflussung dieses Dispositionsmomentes durch Hautaffektionen besteht, nimmt auch *Lewandowsky* an, der in Anbetracht der Tatsache, daß nach Scharlach und insbesondere nach Masern die tuberkulösen Erkrankungen sich mit besonderer Vorliebe in der Haut lokalisieren, daran denkt, daß durch die vorausgegangene exanthematische Erkrankung das Hautterrain derart beeinflußt wird, daß es für eine Tuberkelbacilleninfektion nunmehr einen geeigneteren Nährboden darstellt, eine Annahme, die sich aber, wie er selbst hervorhebt, nur schwer beweisen läßt. Wie dem auch sei, so glauben wir jedenfalls in unserem Krankheitsfall die Tatsache gegeben, daß durch die vorausgegangene Hautaffektion das Entstehen von Tuberkuliden begünstigt wurde.

Aber die Acne conglobata hat bei unserem Patienten den Tuberkelbacillen nicht bloß den Weg in die Haut gebahnt, sondern ihnen auch ihre spezielle Lokalisation daselbst angewiesen; denn wir haben ja das Auftreten der Tuberkulide vorwiegend an den Stellen der Narben nach vorausgegangenen Acneknoten festgestellt. — Daß äußere Läsionen die Lokalisation einer Infektion bestimmen, dafür kennen wir genügend Beispiele. Wir wissen das zunächst einmal schon von der Tuberkulose,



die sich mit besonderer Vorliebe an solchen Körperstellen lokalisiert, wo ein Trauma vorausgegangen ist. Es ist weiterhin allgemein bekannt, daß luetische Efflorescenzen außerordentlich häufig gerade an solchen Hautstellen in Erscheinung treten, die irgendeine Läsion aufweisen, wie z. B. an Tätowierungsnarben oder an Hautpartien, welche lange Zeit der Einwirkung eines äußeren Reizes ausgesetzt sind. — Über die Beeinflussung der Lokalisation von Tuberkuliden gibt uns ein Versuch von *Lewandowsky* Aufschluß, der bei einem Meerschweinchen, dem er vorher die Bauchhaut rasiert hatte, um durch Veränderung der Zirkulationsverhältnisse einen Locus minoris resistentiae zu setzen, intrakardial Tuberkelbacillen injizierte, um eine Entwicklung von Tuberkuliden zu provozieren. Tatsächlich entstanden dann auf der rasierten Bauchhaut Tuberkulide, während solche an den übrigen Hautstellen nicht beobachtet wurden. — Es ist weiterhin erwähnenswert, daß sich das *Boek*sche Sarkoid, wie von *Boek* und auch von *Ehrmann* hervorgehoben wurde, mit Vorliebe um Narben und an den Stellen von Verletzungen der Haut lokalisieren.

Wenn wir uns nun fragen, wodurch in unserem Falle die besondere Disposition der narbig veränderten Hautstellen für die Entstehung von Tuberkuliden begründet ist, so könnten wir verschiedene Momente zur Erklärung dieser Erscheinung anführen. Zunächst wäre an die Möglichkeit zu denken, daß die im Bereiche der Narben veränderten Zirkulationsverhältnisse das Haften der im Blut kreisenden Bacillen erleichtert haben. Andererseits ist es ja auch möglich, daß das an sich wenig reaktionsfähige Narbengewebe auch einen schwächeren Grad von Immunität aufweist, als die gesunden Hautpartien. Eine solche Annahme einer lokalisierten Veränderung der Reaktionsfähigkeit widerspricht keinesfalls unseren Erfahrungen über die Immunitätsverhältnisse der Haut. *Jadassohn* betont, daß wir nicht nur daran denken müssen, daß die verschiedenen Partien der Haut an den verschiedenen Körpergegenden sich in ihrer allergischen Reaktionsfähigkeit unterscheiden, sondern daß auch die verschiedenen Schichten der Haut einen differenten Immunitätsgrad aufweisen können. Schließlich wäre es ja auch denkbar, daß die in ihrer Struktur von der Beschaffenheit der normalen Haut erheblich abweichenden Hautnarben den mit dem Blut eindringenden Bacillen einen günstigeren Nährboden als die benachbarte Haut abgeben.

Zusammenfassend können wir sagen: In dem von uns beobachteten Falle einer langdauernden Acne conglobata, auf deren Boden sich nach Abheilung der meisten Acneknoten papulonekrotische Tuberkulide entwickelten, die vorwiegend um die Acnenarben lokalisiert waren, erscheint uns ein Beispiel dafür gegeben, daß eine an sich nicht tuberkulöse Hauterkrankung durch Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit des Organismus



gegen das tuberkulöse Agens, vielleicht auch durch eine Änderung der Hautstruktur im Sinne einer Steigerung der Disposition für die tuberkulöse Infektion, das Entstehen von Tuberkuliden provoziert hat, wobei sie durch Erzeugung von narbigen Veränderungen in der Haut Läsionen gesetzt hat, welche für die Lokalisation der in die Haut eingedrungenen Bacillen von bestimmendem Einfluß waren.

Literatur.

Darier, Grundriß der Dermatologie. 1913. — *Ehrmann*, XI. Kongreß der Dtsch. dermatolog. Ges.; ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **119**, 1. — *Finger*, Acne cachecticorum und Acne conglobata. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **135**. — *Gutmann*, Das Verhalten der cutanen Tuberkulinprobe nach Pirquet bei verschiedenen Dermatosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., 136. — *Jadassohn*, Referat über Tuberkulide am XI. Kongreß der Dtsch. dermatolog. Ges. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **119**, 1. — *Juliusberg*, Mitteilung aus den Grenzgebieten, Bd. XIII; zit. nach Jadassohn. — *Leiner*, Handbuch für Kinderheilkunde. Bd. IV. 1910. — *Lewandowsky*, Die Tuberkulose der Haut. 1916. — *Kyrle*, Über tuberkuloide Gewebsstrukturen der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **125**. — *Moro*, Klinische Ergebnisse der percutanen Tuberkulinreaktion. Brauers Beiträge **12**. — *Oppenheim, M.* und *Wechsler*, Cutanreaktion nach Pirquet bei gesunder und kranker Haut. Wien. med. Wochenschr. 1913, S. 42. — *Spitzer*, Dermatitis follicularis et perifollicularis conglobata. Dermatol. Zeitschr. **10**. — *Porias*, Sitzungsber. d. Wien. dermatol. Ges. im Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh. **1**. — *Oppenheim, M.*, ebendaselbst.



Beiträge zur Anatomie und Biologie der Haut.

IX. Nochmals epidermale Basalmembran. — Eine Entgegnung gegen Herxheimer und Sophie Born.

Von

Walter Frieboes (Rostock).

(Aus der Universitäts-Hautklinik in Rostock.)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Januar 1922.)

Mit dieser Entgegnung hoffe ich die tatsächlichen und scheinbaren, zwischen *Herxheimer* und *mir* in der Frage der epidermalen Basalmembran bestehenden Gegensätze ausgleichen zu können. Ich habe nochmals *Herxheimers* Arbeit in der Dermatol. Zeitschr. **18** gelesen und die Beweisführung von Frau *Sophie Born*, Dermatol. Zeitschr. **35**, H. 5/6, S. 324, genau mit dem zusammengehalten, was ich in meinen Arbeiten gesagt habe.

Zunächst das eine: Eine *Membran* ist ein tuchartig gestaltetes festes Gebilde, das homogen ist oder in dessen Substanz, ähnlich wie bei *Billroth*-Batist, zur Verstärkung Fasern enthalten sein können. — Biologisch betrachtet kann im Organismus ein flächenhaftes Fasergewebe durch Imprägnation mit einer, alle Zwischenräume ausfüllenden Masse zu einer Membran umgewandelt werden. Solche Membran wird, ganz egal wie sie geschnitten ist, immer als festes Band, als geschlossenes Ganzes erscheinen, niemals aber Bilder im Schnitt entstehen lassen, wie ich sie in Abb. 2, Beitrag III, Dermatol. Zeitschr. **32**, H. 1, wiedergegeben habe, wo dicht neben anscheinend membranartigen Stellen eine vollständige Auffaserung dieser scheinbaren Membranstellen *ohne irgendwelche Zwischensubstanz* zu sehen ist.

Hier wäre m. E. der Angriffspunkt gewesen, wo der Gegner hätte versuchen müssen, mir eine irrtümliche Deutung nachzuweisen. In *Sophie Borns* Arbeit findet sich darüber, dem Kernpunkt der Antimembranauffassung, kein Wort. Auch ist manches Mißverständnis unterlaufen. Bei der Entwirrung der Basalmembran durch ödematöse Durchtränkung habe ich, wie ja wohl auch aus Beitr. II, Dermatol. Zeitschr. **31**, H. 2, S. 59—60, zur Genüge hervorgeht, Bilder gemeint, wo die Flüssigkeitsansammlung allmählich so zunimmt, daß ein nach allen Seiten gleichmäßiger



Entwirrungszug einsetzt und dadurch dann *zunächst* eine *Lockerung, dann* eine *vollständige Entwirrung* der ,,Verfilzungszone" eintritt bzw. eintreten kann. Daß das bei Urticaria, Präputialödem usw. nicht oder nur beginnend der Fall ist, weiß ich. — *Eins behaupte ich nach wie vor*, nämlich daß die *Basalmembran* dabei nicht deutlicher wird als sonst, d. h. daß der *Membrancharakter* dabei nicht deutlicher hervortritt.

Allerdings muß man sich dabei strikte an die Definition von *Membran* halten. Daraus, daß bei Ödem usw. ein breiterer ,,Gewebsstreifen" intensiver gefärbt wird, darf doch nicht ohne weiteres gefolgert werden, daß das nun auch eine Membran sei. Ich habe dabei stets eine Faserentwirrung in den verschiedensten Stadien gefunden, also ein progredientes Verschwinden des von mir in Abb. 2, l. c., wiedergegebenen, als ,,Membranstelle" bezeichneten Bandes. Das gleiche gilt, wie noch unten gesagt wird, bei der Trennung zwischen Epithel und subepithelialem Bindegewebe.

Ganz überraschend ist nicht nur mir, sondern ebenso anderen Lesern der *Born*schen Arbeit, die auch meine Arbeiten gut kennen, gewesen, daß, *ohne auch nur im geringsten das Differente in Herxheimers früherer und jetziger Ansicht zu kennzeichnen*, plötzlich von *Born* gesagt wird: So kommen wir zum ,,*Ergebnis, daß sich zwischen Epidermis und Cutis eine aus Bindegewebsfasern und elastischen Fasern zusammengesetzte* **Gewebsschicht** *befindet — die sog. Basalmembran . . .*"[1]).

Eine bessere Anerkennung für die Richtigkeit dessen, was ich über die Natur der angeblichen Basalmembran gesagt habe, kann ich mir nicht wünschen.

Herxheimer schließt sich mir also jetzt, im Gegensatz zu seiner früheren Ansicht, darin an, daß es sich bei der sog. Basalmembran um eine aus Fasern zusammengesetzte **Gewebsschicht** handelt, in der er nunmehr auch elastische Fasern nachgewiesen hat, daß es sich also, nennen wir's mit *meiner* Bezeichnung, um eine *Verfilzungszone* handelt.

Nun das letzte und schwerste: Ist diese Verfilzungszone mit einer Füllmasse durchtränkt und damit eine Membran oder nicht? *Born-Herxheimer* haben sich darüber leider nicht exakt geäußert.

Soweit ich sie verstehe, nehmen sie eine, biologischen Austausch in hohem Grade ermöglichende ,,strukturierte Membran" an, also eine mit Füllstoff versehene, dadurch zu einer strukturierten Membran gewordene Verfilzungszone aus Bindegewebs- und elastischen Fasern. *Herxheimer-Borns* Beweise sind präparativ-färberische Methoden. Bei diesen Methoden geben sie besonders den quellenden (Lugollösung usw.) den Vorzug und führen dabei wörtlich aus: ,,Bei allen Präparaten, bei denen die erwähnte Quellung künstlich erzeugt wurde, zeigte sich dicht unterhalb der basalen Zylinderzellen ein deutlich ausgeprägtes, ziemlich

[1]) Im Original nicht kursiv.



gleichmäßig breites Band; bei den in Jodtinktur eingelegten Präparaten zeigte sich an der entsprechenden Stelle ein schmales, aber ebenfalls scharf ausgeprägtes, strichförmiges Band, während bei den bloß mit Alkohol vorbehandelten Präparaten ein *schmales* strichförmiges, jedoch viel weniger scharf ausgeprägtes Bändchen sichtbar war. Am deutlichsten und breitesten zeigte sich das als Basalmembran aufgefaßte Band, ganz entsprechend unseren Erwartungen, bei den in Lugol vorbehandelten und außerdem noch durch einen pathologischen Prozeß gequollenen Hautstücken, und hiervon am allerbesten bei ödematöser Präputialhaut. Nicht so scharf und breit, aber doch deutlich und gut sichtbar, erschien das Band bei den nicht in Lugol, sondern in Alkohol vorbehandelten pathologisch gequollenen Hautstückchen. Wir haben bei keinem der zahlreichen Präparate mit Quellung ein Undeutlicherwerden bzw. Verschwinden der Membran, wie *Frieboes* es infolge des ‚Auseinandergezerrtwerdens' der verfilzten Fasern annimmt, beobachtet."

Ich habe im zweiten Beitrag, l. c. S. 61, mir Rechenschaft zu geben versucht, „warum färberisch hier der Anschein einer Membran erweckt wird", und kam damals zu dem Schluß, daß „es sich lediglich um eine Färbungsverdichtung handelt, entstanden durch das enge An- und Durcheinandergelagertsein von Fasern und Fäserchen".

Die Richtigkeit dieser Auffassung ist m. E. auch heute unanfechtbar; aber im Laufe der Zeit ist mir bei weiterem mikroskopischen Studium der Grund für den verschiedenen Grad der Färbungsverdichtung erst klar geworden, und ich möchte das hier, da es das Hauptargument gegen *Herxheimer-Born* und die anderen Anhänger der Basalmembran darstellt, genauer auseinandersetzen.

Muß man schon bei Gewebsanalyse sehr vorsichtig sein und immer eine optisch den Beobachter irgendwie irreführende biochemische Zustandsänderung infolge unserer Härtungs- und Färbemethoden gewärtigen, so gilt das vor allen Dingen von *den* Methoden, die zu einer Quellung des Gewebes führen. Denn wenn auch bei einem weitmaschigen Gewebe bis auf die Quellung der Fasern das Gewebsrelief nicht nennenswert verändert werden wird, so muß es bei einem engmaschig durchflochtenen Gewebe, bei einer Verfilzungszone, namentlich wenn es sich obendrein um *kollagenes* Gewebe handelt, infolge der Quellung und dem Sulzigwerden des Ganzen zu einem mehr oder minder vollständigen Verschluß der Faserzwischenräume in der Verfilzungszone kommen, infolge der Quellung wird sie auch *breiter*, und wir können in der Tat dann etwas vor uns haben, was ganz oder stellenweise vollkommen einer „Membran" mit oder ohne Faserdurchsetzung gleicht (soweit die Fasern überhaupt noch deutlich bleiben; s. dazu Beitrag VII). Daß das natürlich bei all den Prozessen noch gesteigert der Fall sein muß, wo durch entzündliche oder sonstige Quellungsvorgänge die



quellende Beize noch stärker als sonst quellend wirken kann, geht daraus ohne weiteres hervor.

Ich behaupte also, um es ganz kurz zu präzisieren, daß die Herxheimer-Bornschen Befunde durch Quellung zustande gekommene **Kunstprodukte** sind, die bei nicht ausreichender Gewebsanalyse optisch membranartig wirken und die auf Grund ihrer eigenartig sulzig-kolloidalen Beschaffenheit die Farben viel intensiver aufnehmen, bzw. sie stark adsorbieren, und daher als dickes *Band* erscheinen können. Die Zäpfchen, die *Herxheimer-Born* an der Oberfläche der Basalmembran beschrieben haben, sind weiter nichts als die zwischen die Basalzellen infolge der Quellung hineingepreßte sulzig gewordene Masse der obersten papillaren Bindegewebslagen.

Daß gerade bei schrumpfenden Agenzien die „Membran" mehr und mehr an Deutlichkeit verliert — und dabei die Faserstruktur ohne Füllmasse mehr und mehr erkennbar wird —, müßte doch zu denken geben und macht doch eigentlich diese eben geäußerte Annahme handgreiflich. Mag sein, daß ich mich in dem betreffenden Beitrag deutlicher hätte ausdrücken sollen! — Ich habe schon damals, wo ich bereits schon ein Gefühl des Argwohns gegen diese „basalmembrandarstellenden" Methoden hatte, ohne noch recht zu wissen warum, immer mehr auf möglichst schonende Fixation und möglichst distinkte Färbungen ohne nachweisbare Gewebsveränderung Wert gelegt, und auf diesem Wege bin ich eben zu der Ansicht gekommen, daß *keine Membran*, auch keine organisierte, von Fasernetzen durchsetzte Membran vorliegt, sondern eine aus dichtem Fasergeflecht bestehende Verfilzungszone ohne Füllmasse. Daß man auch bei Maloryfärbung und Lugolvorbehandlung Glück haben kann, zeigt ja die erwähnte Abb. 2 in Dermatol. Zeitschr. **32**, H. 1.

Für jeden ist es ein leichtes, sich von der Richtigkeit des eben Gesagten zu überzeugen, wenn man nach verschiedenen Methoden gefärbte Schnitte derselben Objekte untereinander und diese mit gleichen Serien anderer Objekte vergleicht. Je stärker analysierend dabei die optischen Hilfsmittel sind, um so besser. Es ist oftmals geradezu erstaunlich, wie ein bei ungeeigneter Vergrößerung bandartig erscheinendes Gebilde sich bei geeigneter Vergrößerung und gleichmäßig heller, nicht blendender Lichtquelle in ein Nebeneinandergelagertsein oder in ein Maschenwerk von Fasern auflöst. Meist am besten hat sich mir dabei *Zeiss'* Trockensystem, 3-mm-Apochromat mit Korrektionsfassung, und *Zeiss'* Binokularaufsatz Bitumi 12,5 bewährt. Auch gerade für den Nachweis, wie weit die Fasern des subepithelialen Bindegewebes zwischen die Basalzellen hineinstrahlen, wüßte ich keine bessere Darstellungsmethode.

Wenn man erst einmal auf diese quellenden Methoden verzichtet hat, und dieselben Objekte mit anderen Färbungen betrachtet, dann



sieht man erst, wie ungeheuer viele Details einem bei den Quellungsmethoden verlorengehen, weil sie dadurch vernichtet werden. Was man bei den Nichtquellungsmethoden unterworfenen Schnitten als

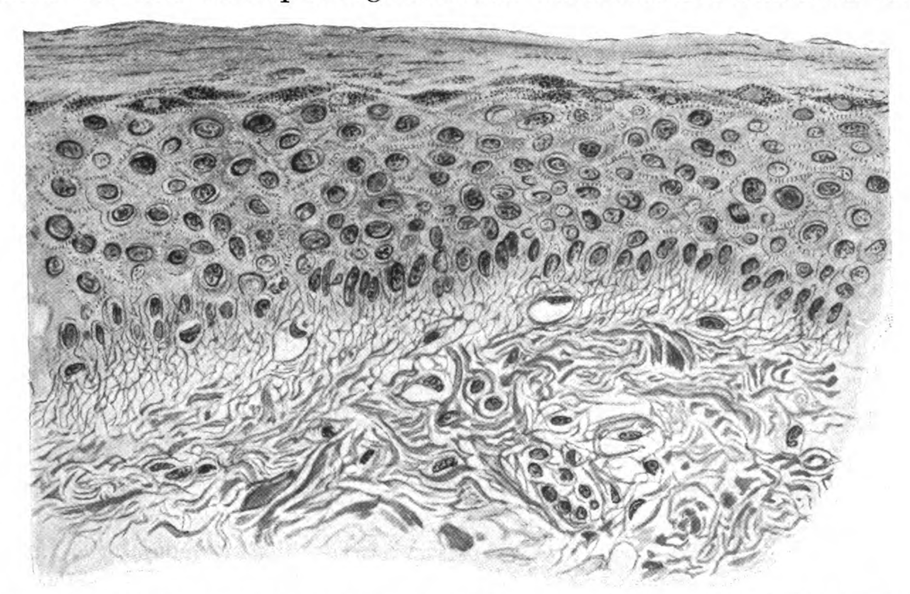


Abb. 1. Aus einem Fibroma pendulum. Das Einstrahlen der feinen subepithelialen Bindegewebsfasern zwischen die Basalzellen überall sehr deutlich. Färbung: Eisenhämatox. *van Gieson*. Vergr.-Winkel Ok. 3, Obj. 3 mm Fluorit.

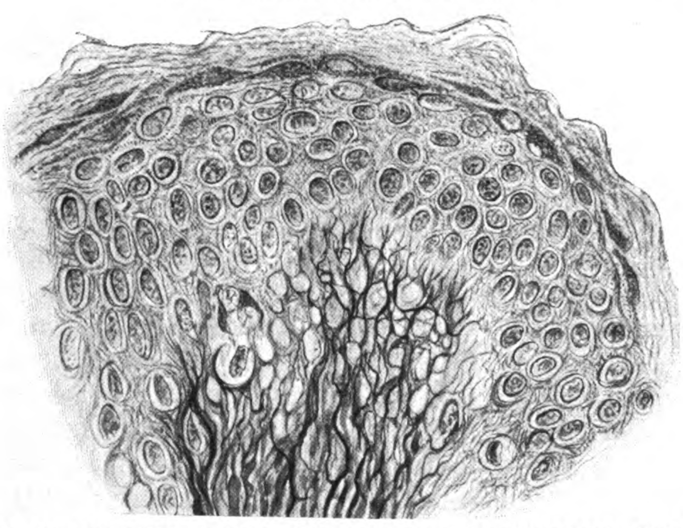


Abb. 2. Eine von sehr vielen gleichen Stellen aus normaler Glutäalhaut. Bindegewebe und elastische Fasern, zu Netzen verflochten, strahlen mit ihren feinen Faserenden zwischen die Basalzellen. Färbung *van Gieson-Weigert*. Vergr.-Winkel Ok. I, Hom. Immers. Fluorit.

feinste filigranartig verflochtene oder feinste, fächerförmig aufsteigende Fäserchen, bis hinein zwischen die Basalzellen, sieht, macht nach Quellung oft einem sulzigen, fast homogen erscheinenden Streifen oder

Gewebe Platz. Was bei ödematös durchtränkten Hautstellen bei Lugol-Malorybehandlung als verbreiterte „Basalmembran" erscheinen mag, ist bei einfachen Färbungen lediglich eine in ihren Einzelelementen zwar gequollene, aber deutlich gelockerte Verflechtungszone.

Vor allem wird einem aber *die ganze Haltlosigkeit der Membrantheorie* klar, wenn man an geeigneten Objekten sieht, wie unendlich zart ein Fäserchen neben dem anderen, bei *van Gieson* schön rot gefärbt, sich zwischen die Basalzellen schiebt, ebenso die elastischen Fasern zwischen sie einstrahlen und die horizontal verspannten Fasern als dichte Verflechtungszone ganz oder fast ganz fehlen kann, dagegen lediglich einige, manchmal etagenweis horizontal untereinandergelagerte, weitmaschig lockere, derbere Bindegewebsfaserlagen vorhanden sind. Eine Abbildung aus einem, auf einem Naevus pigmentosus entstandenen, Fibroma pendulum sowie eine aus normaler Glutäalhaut mögen das ohne Kommentar anschaulich machen[1]). Sie treten deutlich sichtbar in direkte Verbindung mit den Epithelfasern. Ich könnte gleiche Bilder von anderen, sowohl normalen Hautstücken wie pathologischen Prozessen beibringen.

Also auch in diesem Punkte bleibe ich, gestützt auf objektive Beobachtung und auf Grund der Verwerfung irreführender gewebsquellender Methoden, bei meinen früheren Ausführungen.

Zum Schluß noch ein Wort über die zu meinen Ausführungen gegensätzlichen Argumente von *Herxheimer-Born*. Ich hatte behauptet, daß man bei Affektionen, die zu einer Trennung von Epithel und Cutis führen, eine „Membran" (hier gedacht als richtige Membran) entweder in toto am Epithel oder am Bindegewebe, oder wenigstens teilweise hier, teilweise dort haftend, finden müßte. Das sei nicht der Fall, sagte ich weiter, sondern wir fänden statt dessen auch hier allenthalben eine faserige Entrollung dieser hypothetischen Membran. Ich glaube, die Abb. 2 und 3 der *Born*schen Arbeit genügen vollkommen, mit einem Blick zu erkennen, daß diese sog. Basalmembran der aus massenweis Fasern verflochtene oberste Abschnitt des verquollenen papillaren Bindegewebes ist. Genau dasselbe geht aus der Abb. 4 hervor. Gerade Erfrierung mit CO_2-Schnee, was doch bekanntlich hochgradige ödematöse Durchtränkung und Quellung des Gewebes hervorruft, hier als Gegenbeweis vorzubringen, scheint mir nicht nur unzweckmäßig, sondern auch verhängnisvoll. Denn gerade der durch die CO_2-Wirkung geschädigte und gequollene Bindegewebsabschnitt wird sich, noch mehr gequollen durch die Beize bei *Malory* usw., zu einem breiten Streifen imprägnieren und erst recht *etwas vortäuschen*, was normalerweise nicht da ist, d. h. mit anderen Worten, es besteht keine Membran,

[1]) Die bunte *van-Gieson*-Abbildung konnte des hohen Preises wegen leider vom Verlage nicht reproduziert werden.



sondern es entsteht als Artefakt eine sulzig verquollene, einer Membran ähnelnde Gewebsschicht.

Auch nach weiterer Durchsicht einschlägiger Präparate kann ich nur wiederholen, daß das, was bei Ablösung des Epithels vom subepithelialen Bindegewebe hier und da am Epithel hängenbleibt, lediglich — bei nichtquellenden Methoden noch deutlicher erkennbar — mehr oder minder zahlreiche Bindegewebsfasern sind, nirgends aber den Charakter einer Membran hat.

Wo sich dicht unter den Basalzellen eine hauptsächlich horizontalgeschichtete Verfilzungszone befindet (sog. Membranstellen), färbt sie sich mit den verschiedensten Methoden. Daß sie auch hierbei mal mehr, mal weniger deutlich ist, liegt offenbar an den bei dem jeweiligen Färbemodus notwendigen, mehr oder weniger Quellung bedingenden Methoden, an der verschiedenen Dicke der Bindegewebsfasern und ihrer Quellbarkeit bzw. ihrem jeweiligen Quellungszustand. Offenbar ist gerade die Zone des subepithelialen Bindegewebes besonders quellungsfähig (s. in einem der nächsten Beiträge).

Herxheimer-Born haben in der Basalmembran *elastische* Fasern gefunden. Andere haben, auch wo von Basalmembran nichts zu sehen war, meines Wissens schon immer elastische Fäserchen zwischen den obersten subepithelialen Bindegewebsfasern liegen, ja bis zwischen die Basalzellen einstrahlen sehen. Die, welche an keine Basalmembran glaubten, haben keinen Wert auf die Feststellung ihrer Anwesenheit gelegt. Gesehen haben sie aber wohl alle, und damit erledigt sich m. E. auch diese Prioritätsfrage betreffend die elastischen Fasern in der sog. Basalmembran.

Vor wenigen Wochen übersandte mir *L. Martinotti*, Bologna, seine Arbeiten, aus denen ich ersah, daß ich seine 1914 erschienene Arbeit Ricerche sulla fine struttura della epidermide umana. Nota I. Il corpo Malpighiano e la produzione fibrill. del epidermide. Arch. f. Zellforsch. **12**, 474ff. 1914, übersehen habe, in der er ausführt, wie er nochmals in seiner später erschienenen Publikation Intorno ad alcune questioni di anatomia microscopica della pelle. Giorn. Italian. delle malattie veneree e della pelle Bd. V. 1920, hervorhebt, daß auch er die Basalmembran nicht als Membran, sondern als Bindegewebsgeflecht auffasse, also *vor* mir diese Ansicht geäußert habe. Ich stelle das gern fest, möchte aber darauf hinweisen, daß, was doch allgemein bekannt sein dürfte, der Streit, ob Basalmembran oder Bindegewebsgeflecht, schon recht alten Datums ist und schon häufig zu Kontroversen Veranlassung gegeben hat, so daß wohl eine Prioritätsfrage für keinen von uns Späteren mehr in Betracht kommen kann.



Über das Cylindrom und das Epithelioma adenoides cysticum.
(Ergebnisse der Untersuchung eines Falles Spieglerscher Tumoren.)

Von
Dr. **Jujiro Watanabe.**

(Aus der Krankenstation im Städtischen Obdach. Dirigierender Arzt: Prof. Dr. Felix Pinkus].)

Mit 18 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Oktober 1921.)

Im Jahre 1920 kam in die Beobachtung der Krankenstation des Städtischen Obdachs ein 43 jähriger Mann, welcher auf seinem Kopf und seinem Körper eine große Menge von rundlichen Tumoren trug. Obgleich ein solcher Fall in der Zeit, in welcher die Berliner Dermatologische Gesellschaft besteht, hier noch nie gezeigt worden ist, war es doch beim ersten Anblick schon klar, daß es sich nur um diejenige Affektion handeln könne, welche am bekanntesten geworden ist durch die Beschreibung Spieglers im 50. Bande des Archivs für Dermatologie und Syphilis.

Seit der Zeit der Spieglerschen Beschreibung sind eine ganze Reihe von Fällen beschrieben worden, die in dieses Gebiet hineingehören, und es hat sich die Auffassung dieser Tumoren in sehr erheblicher Weise geändert. Aber trotz genauester Durcharbeitung hat sich ein nach allen Richtungen hin befriedigendes Ergebnis noch nicht gezeigt. Irgendein Punkt in der Morphologie der Tumoren harrt noch in jeder dieser Arbeiten der völligen Aufklärung.

Da die unklaren Verhältnisse sich vor allem auf den Ausgangspunkt der Tumoren bezogen, andererseits verschiedene Tumorformen in den Fällen nebeneinander vorzukommen schienen, mußte ein solcher neuer Fall mit großer Freude begrüßt werden, weil er die bestimmte Hoffnung hegen ließ, daß es gelingen werde, mit Hilfe anatomischer Methoden endlich zu einer klaren Entscheidung zu gelangen. Diese Hoffnung ist in weitgehendster Weise in Erfüllung gegangen, und wir wollen gleich von vornherein vorausschicken, daß die Ergebnisse unserer Untersuchungen darin bestehen, daß unser Fall denjenigen anzugliedern ist, welche als Epithelioma adenoides cysticum oder als Trichoepithelioma mit großen Kopftumoren beschrieben worden sind.

Derartige Fälle sind u. a. beschrieben worden von Brooke, dem Entdecker des Epithelioma adenoides cysticum, von Unna, von

Frieboes. Auch in dem Lehrbuch meines Lehrers Dohi befindet sich die kurze Beschreibung eines solchen Falles im Bd. II, S. 227.

Es ist unnötig, die ganze ältere Literatur ausführlich hier aufzuführen. Sie findet sich, was die großen Kopftumoren betrifft, ausreichend in der bekannten Arbeit von Spiegler, welcher diese Tumoren noch als Endotheliom schilderte. Diese Auffassung, daß es sich um bindegewebige Geschwülste handelt, ist die ältere gewesen, und es finden sich in der Literatur eine große Reihe von Namen vor, welche alle auf die Abstammung von bindegewebigen Elementen hinlenken.

Daß diese Auffassung falsch ist und es sich nicht um bindegewebige, sondern um epitheliale Geschwülste handelt, haben die Arbeiten ergeben, welche sich nach Spieglers großer Arbeit mit diesen Tumoren beschäftigt haben. Wir finden die gesamte Literatur hierüber in der Arbeit von Ricker und Schwalb „Über die Geschwülste der Hautdrüsen" vom Jahre 1914. In diesem Werke werden die verschiedenen Arten der Hautepitheliome ausführlich beschrieben und ein großer Teil von ihnen auf ihre Abstammung von Talgdrüsen und Schweißdrüsen hin untersucht.

Unter diesen Fällen befindet sich der bekannte Fall von Mulert, welcher ganz dieselbe Tumorenform darbietet wie die Spieglerschen Tumoren. Ricker und Schwalb betrachten ihn als einen Fall von multiplen hyalinhaltigen Schweißdrüsenepitheliomen und ebenso noch zwei andere von ihnen untersuchte ähnliche Fälle. Eine so spezialisierte Deutung haben andere Autoren, vor allem Hoffmann und Frieboes, weiterhin Dubreuilh und Auché für ihre völlig identischen Fälle nicht gegeben; so viel ist aber aus den einstimmigen, wenn auch in einzelnen kleineren Punkten voneinander abweichenden Beschreibungen aller neueren Autoren zu ersehen, daß diese Tumoren mit Recht nur als epitheliale Gebilde angesehen werden dürfen. Die großen Tumoren bestehen nach der übereinstimmenden Beschreibung aller aus Zellbalken, welche zum großen Teil von hyalinen Hüllen umgeben sind und hyaline Einschlüsse zwischen den Zellen der Balken enthalten. Solche Tumoren gehören in das Gebiet des Cylindroms, und es ist das beste, alle hierher gehörigen Fälle nach Ribbert mit dem Billrothschen Namen „Cylindrom" zu bezeichnen.

Als Cylindrom bezeichnete Ribbert (Geschwulstlehre 1904, S. 385) einen Tumor „gekennzeichnet durch das Vorhandensein hyaliner Kugeln, besonders aber zylindrischer, auch verzweigter Stränge, die man aus frischen Tumoren isolieren kann, und an deren Oberfläche meist noch spärliche oder reichliche Zellen anhaften". Ribbert sagt weiter: „Soweit die Bildung hyaliner Stränge in Tumoren verschiedener Herkunft möglich ist, konnte man mehr als eine Art des Cylindroms unterscheiden. So beobachtet man wohl in Sarkomen und den Endo-



theliomen der Dura homogene Umwandlungen der Gefäßwände, die sich zugleich erheblich verdicken, so kann man auch, wie Lubarsch betonte, in Carcinomen cylindromartige Strukturen antreffen. Aber die typischen, im engeren Sinne so zu nennenden Cylindrome besitzen eine andere Bedeutung. Sie haben bisher meist bei den Endotheliomen Unterkunft gefunden, sind aber, wie unsere Darstellung zeigen wird, unzweifelhaft epithelialer Natur. Ich halte sie im Gegensatz zu Lubarsch für eine wohl charakteristische Geschwulstart (Literatur bei Loewenbach, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **150**)."

Über den mikroskopischen Bau sagt Ribbert (S. 387): „Stets haben wir einerseits ein bindegewebiges Stroma, andererseits darin eingelagerte Zellmassen vor uns, die gern für Endohtelien erklärt worden sind, die sich aber stets zum Bindegewebe so ausgesprochen wie Epithelien verhalten, daß schon der erste Anblick sie dazu rechnen läßt. Wir finden einmal große, vielgestaltige, untereinander vielfältig zusammenhängende, gleichmäßig aufgebaute Zellhaufen, deren äußerste Elemente dem Zwischengewebe in regelmäßigen Reihen, manchmal deutlich zylindrisch aufsitzen. Diese größeren Massen gehen über in schmälere, sehr ausgedehnt netzförmig verbundene, aber natürlich auch quer und schräg durchschnittene Züge von wechselnder Breite."

Weiterhin schildert Ribbert die Entstehung der hyalinen Hüllen und hyalinen Kugeln im Cylindrom, die er teils als epithelialer, teils als bindegewebiger Herkunft ansieht.

Nachdem wir so die systematische Stellung der großen Kopftumoren festgelegt haben, wollen wir vor allem eine klinische Beschreibung unseres Falles geben und an diese die mikroskopische Struktur sowie die Ergebnisse anschließen, welche unsere Untersuchungen bezüglich des Aufbaus der gesamten Veränderung gehabt haben.

Anamnese. Wilhelm S., Schreiber, 43 Jahre alt, seit Oktober vorigen Jahres ins Siechenhaus aufgenommen. Nicht verheiratet.

Der Vater des Pat. ist in seinem 52. Lebensjahre an Herzschwäche plötzlich gestorben. Die Mutter, die im 66. Lebensjahre steht, hat seit 27 Jahren ein Geschwür am rechten Unterschenkel oberhalb des Fußknöchels, das nach ihrem letzten Wochenbett entstanden sein soll. Der Pat. hatte 7 Geschwister, wovon 4 im ersten Jahre nach der Geburt gestorben sind. Zwei Brüder und eine Schwester leben und sind gesund. Unter den Familienmitgliedern und den Verwandten hat niemand die Tumoren am Körper, an welchen der Pat. selbst leidet. Der Pat. hat angeblich durch Herausfallen aus dem Fenster im 2. Lebensjahre den linken Unterarm gebrochen und eine Schwäche des linken Armes und des linken Beines davongetragen. Die Deformität der linken Extremitäten (spitzwinklige Kontraktion der linken Hand in Pronationsstellung und die leichte Atrophie sowie die Verkürzung des linken Beines) deuten indessen eher auf das Überstehen einer spinalen Kinderlähmung hin. Außer Scharlach und Masern in der Kindheit hat er keine besondere Krankheit in seinem Leben gehabt, auch negiert er Tripper und Syphilis. Er ist Nichtraucher und kein Alkoholiker.

Status praesens: Ein großer kräftiger Mann, Fettpolster und Muskulatur gut entwickelt, Herz, Lunge und Bauchorgane ohne Besonderheiten. Geistige Fähigkeit normal.

Im Urin keine abnorme Reaktion. Inguinal- und Femorallymphdrüsen beiderseits stark vergrößert, rechts zum Teil taubeneigroß; Hals- und Achseldrüsen nicht angeschwollen.

Über der behaarten Kopfhaut sitzen zahlreiche, verschieden große Tumoren, deren kleinste kaum tastbar sind, während einige die Größe einer Haselnuß übertreffen. Ihr Hauptsitz ist Stirn-, Schläfen- und Scheitelgegend und die Umgebung von beiden Ohren, das Hinterhaupt und der Nacken sind dagegen fast frei von Tumoren. Die meisten Tumoren sind so klein, daß sie nur wenig das Hautniveau überragen, und man tastet hier in der Haut ein kleines, derbes Gebilde, dessen Hautoberfläche leicht bläulichgrau ist, mit normalem Haarwuchs bedeckt. Etwas größere Tumoren sind halbkugelig, etwa linsengroß bis über haselnußgroß. An ihrer Oberfläche sind sie von spärlichen Haaren bedeckt; je größer die Tumoren sind, desto weniger oder fast gar keine Haare sitzen auf ihnen. Die Farbe ist bläulichgrau bis leicht bräunlichrötlich, glänzend, die Oberfläche von mehr oder weniger dilatierten Capillaren durchzogen, die Konsistenz prall elastisch, bei den größeren Tumoren ist durch Tasten knolliger Bau zu konstatieren. Die größten Tumoren sitzen an folgenden Stellen: Die zwei größten sitzen an der Stirnhaargrenze dicht nebeneinander. Ein recht großer ragt an der linken Schläfe stärker vor (Abb. 1). Zwei sitzen auf dem Scheitel und zwei an der linken Parietalgegend. Der übrige Kopf ist von sehr zahlreichen, kleineren, bis kaum fühlbaren Tumoren bedeckt. Zum Teil sitzen die kleinen Tumoren in der Nähe der größeren, zum Teil ganz isoliert. Einige fühlt man tief unter der Haut, die meisten aber sind mit der bedeckenden dünnen Haut fest verwachsen. Auf einigen oberflächlich sitzenden kleinen Tumoren fehlen die Haare. Die großen ragen ebenfalls haarlos als weißliche oder weißlichblaue Halbkugeln aus dem außerordentlich starken, dunkelbraunen Haarwuchs des Pat. hervor. Nur diejenigen an der linken Schläfe und auf dem Scheitel sind in der Mitte abgeflacht, so daß sie an die tomatenförmige Gestalt, deren Beschreibung wir bei früheren Autoren finden, erinnern. Die beiden größten Tumoren sind an der Basis ein wenig eingeschnürt. Auf sie ziehen von den Rändern her radiär erweiterte Blutgefäße. Stirn, Nase und Wangenhaut sind ohne Besonderheiten. An den Unterlidern befinden sich einige Knötchen, die dem sog. Syringom dieser Gegenden ähnlich sind. An der Nasolabialfalte und an der ganzen Oberlippe ist die Haut

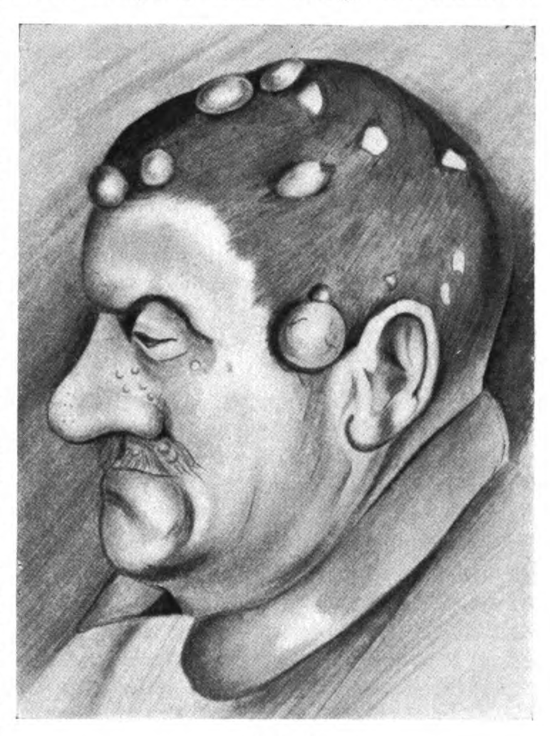


Abb. 1.



zwar der Farbe nach nicht verändert, aber höckrig von unregelmäßig großen und unregelmäßig gestalteten, dicht aneinanderschließenden Hervorragungen, welche an die Bilder des Brookeschen Epithelioma adenoides cysticum erinnern. Der Bartwuchs ist gering, dunkelbraun.

An der Brust- und oberen Bauchhaut befinden sich mehrere, kleinere und größere Tumoren, die obere Brust und der untere Bauch sind frei. Die kleinsten Tumoren sind in der Haut als gelblich weiß oder bläulich durchscheinende Knötchen zu sehen, manchmal zwei nebeneinander in einer einzigen Hautvorwölbung. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich, daß man den kleinen Tumoren nicht ansehen konnte, welchen histologischen Bau sie darbieten würden. Einige waren reine oder beinahe reine Brookesche Tumoren, andere fast völig reine Cylindrome. Die größeren Tumoren sind meist halbkugelig, prall elastisch, lappig blaß-rötlich oder mit bläulichen Ton durchschimmernd. Der größte Tumor unterhalb der linken Brust ist nußgroß, an der Spitze weich, beim Tasten ist lappiger Bau zu konstatieren. Neben ihm sitzt ein ganz ähnlicher, kaum bohnengroßer Tumor von derselben Konsistenz und derselben Farbe. Auch an der rechten Brustseite sind mehrere flache oder kugelige Tumoren zu sehen.

Die Haut der Schulter und Brust und des Rückens ist übersät mit reichlicher Acne, Acnenarben, Comedonen und Follikularcysten. Zwischen diesen befinden sich zerstreut mehrere, verschieden große Tumoren von der Art der bisher geschilderten. Außerdem sind am Kreuz und Gesäß spärliche, kleine Tumoren vorhanden. Ein kleiner flacher Tumor in der Inguinalgegend, ein erbsengroßer, halbkugeliger Tumor am rechten Oberschenkel sind zu konstatieren. Andere Körperteile, besonders Arme und Beine, sind frei von Tumoren.

Wir haben dem Kranken in lokaler Anästhesie mit Eusemin alle die genannten großen und noch eine Anzahl der kleineren Tumoren auf dem Kopf entfernt. Sie reichten sämtlich nur in geringe Tiefe und waren ohne irgendwelche erhebliche Blutung herausnehmbar. Bei einem der großen Scheiteltumoren versuchten wir die Entfernung nicht wie bei den übrigen durch Umschneidung der Basis, sondern durch stumpfe Ausschälung nach Durchtrennung der darüber liegenden dünnen Hautschicht, in der Art, wie man ein Atherom ausschält. Wenn auch die Haut an der Oberfläche schwer vom Tumor abging, so ließ sich der untere Teil der Halbkugel doch ohne weiteres von der Umgebung abheben, als wenn dort keine innige Verwachsung bestände. Auch an einem der anderen großen Tumoren, bei dessen Exstirpation wir bei Revision des Wundbettes noch einige verdächtige, durchscheinende Geschwulststückchen fanden, ließen sich diese Reste ohne weiteres mit der Pinzette herausheben. In beiden Fällen ist bisher, nach etwa 6 Monaten, ebensowenig ein Rückfall erfolgt, wie bei den übrigen sorgfältig tief exstirpierten. Sämtliche Wunden heilten in wenigen Tagen per primam intentionem. Auch die großen Tumoren am Körper wurden exstirpiert. Sie reichten nur in die oberflächlichen Lagen des Fettgewebes hinab.

Durch die Exstirpation der größeren und kleineren Tumoren haben wir außerordentlich reiches Material für die mikroskopische Untersuchung erhalten. Die Tumoren wurden zum größten Teil in Formalin, Alkohol, Sublimat, Zenkerscher, Orthscher, Flemmingscher, Carnoyscher, Lugolscher Lösung und Kalium bichromat-Formalin-Essigsäurelösung nach Ciaccio gehärtet, zum Teil frisch in Gefrierschnitten, zum Teil in Formalin-Gefrierschnitten untersucht, zum größten Teil in Paraffin eingebettet, in lückenlosen Serien von 10—20 μ Dicke geschnitten und mit den verschiedenen Methoden gefärbt. Kleine und größere Tumoren boten ein völlig übereinstimmendes histologisches Bild dar.

Die Tumoren lagen überall in der Haut scharf abgegrenzt. Die Schnittfläche zeigte immer weißliches Gewebe, mit leicht gelblichem Ton, das der Farbe



nach unterscheidbar von dem umgebenden Gewebe war. Es war feucht glänzend und wölbte sich ein wenig über das umgebende Gewebe vor. Meistens war der Durchschnitt ganz kreisförmig, seltener oval oder stumpf-kegelförmig. Der Durchschnitt des Tumors war, namentlich bei größeren, immer aus einzelnen Lappen zusammengesetzt. Wenn man einen Tumor quetschte, so konnte man einzelne scharf abgesetzte Abteilungen herausquetschen. Diese einzelnen Abteilungen sind auf dem Durchschnitt des Tumors durch bindegewebige Septen abgeteilt.

Mikroskopische Untersuchung.

1. Epitheliale Decke und normale Umgebung.

Die epitheliale Decke der Haut ist etwas dünner als normal. Die Hornschicht ist fast überall kernlos, nur hier und da, an etwas verdickten Stellen, enthält sie strichförmige Kerne (Abb. 2). In die Mündungen der wenigen Haarfollikel und



Abb. 2. Trichoepitheliom und Cylindrom; van Gieson-Färbung.

Schweißdrüsen, die im Gebiet des Tumors an die Hautoberfläche treten, dringen verschieden dicke, kernlose Hornlamellen ein. Die Stachelzellschicht ist meistens sehr dünn und frei von Retezapfen, an anderen Stellen aber 5—6 Zellen breit und sogar noch breiter. Wo der Tumor nicht so dicht an die Epidermis heranreicht, bestehen kürzere oder längere Interpapillarzapfen von verschiedener Form, dem Verhalten des normalen Rete entsprechend, namentlich bei den kleinen Tumoren (Abb. 3). Über den großen Tumoren sieht man zuweilen Retezapfen tiefer herabsteigen und direkt in die Zellbalken des Tumors übergehen. Sie verdicken sich dann am Ende kolbenförmig oder verästeln sich, wobei die Äste nach verschiedenen Richtungen auseinanderlaufen und jeder in Tumorbalken sich verwandelt. Zuweilen gehen Haarfollikel oder Schweißdrüsen von normaler Form und Größe direkt in den Tumor hinein und sind ringsum von Tumormassen umgeben, ohne die geringste Verbindung mit ihm einzugehen. Vielfach sind die Haarfollikel über dem Tumor ganz klein, tragen an ihrem freien Ende rudimentäre mit Zylinderzellen bekleidete mehrfache Ausläufer, welche bereits abnormen Bildungen ähnlich sind. Andere Haarfollikel gehen in ein weit ausgedehntes epitheliales Netzwerk über, welches wir bei der Beschreibung des Epithelioma adenoides cysticum (Trichoepitheliom) betrachten werden. Einmal habe ich einen gut ausgebildeten Haarfollikel mit seinen Muskeln mitten durch einen großen Tumor hindurchstecken sehen, ohne daß Zusammenhänge mit dem Tumor festzustellen waren. In der Umgebung des Tumors sind die Haarfollikel mit ihren Talgdrüsen und Muskeln und die Schweißdrüsen gut ausgebildet.



Zwischen den normalen Haarfollikeln und Schweißdrüsen findet man gar nicht selten cystisch degenerierte Schweißdrüsenausführungsgänge, welche keine Ausmündung an der Epidermisoberfläche besitzen. Ein Zusammenhang dieser Cysten mit den Tumoren ist nirgends nachweisbar. Es ist selbstverständlich, daß diese bestimmten Behauptungen nur durch sehr mühevolle Durchsuchung lückenloser Schnittserien aufgestellt werden können. Denn auch die Zusammenhänge, welche wir im weiteren beschreiben werden, sind überall dünn und nur in wenigen aufeinander folgenden Schnitten zu finden.

Das Bindegewebe der Cutis und Subcutis zeigt keine besondere Veränderung.

Pigment in der Basalschicht der Epidermis sieht man nicht viel, besonders fehlt es im Bereich des Tumors.

Die elastischen Fasern sind im subepithelialen Gewebe meistens vermindert, nur stellenweise ziemlich gut erhalten und in kleineren und größeren Klumpen angeordnet. Sie sind am Haarfollikel etwas stärker und dichter, zwischen den Tumorgebilden sehr spärlich oder gar nicht nachweisbar, etwas mehr dagegen im Bereich des Trichoepithelioms.

Kleinzellige Infiltration findet sich vereinzelt, nur stellenweise sehr reichlich, besonders direkt unterhalb des Deckepithels in der Nähe von Zellsprossen und im Bereich des Trichoepithelioms. Außerdem sieht man eine große Anzahl von Mastzellen verstreut, auch zwischen den Tumorbalken.

Blut- und Lymphgefäße. Im subepithelialen Gewebe und in der Umgebung des Tumors befinden sich häufig erweiterte und wohl auch neugebildete capillare Blut- und Lymphgefäße, auch zwischen den Tumormassen sind sie erweitert, obgleich sie hier wenig vorhanden sind. Die Blutcapillaren sind oft gut gefüllt.

Die Schweißdrüsen sind wenig verändert, innerhalb des Tumors nicht zu sehen.

Talgdrüsen sind oberhalb des Tumors sehr wenig entwickelt, oder sie fehlen gänzlich.

2. Tumormasse.

Das Tumorgewebe befindet sich zwischen der Epidermis und dem Fettgewebe. Das Fettgewebe ist vielfach fortgedrückt. Der Tumor ist von keiner besonders dicken Bindegewebskapsel umgeben, liegt aber scharf abgegrenzt in der umgebenden Cutis. Von dieser ziehen Bindegewebssepten zwischen die einzelnen gröberen Abteilungen des Tumors hinein und umschließen mehr oder weniger dicht die einzelnen Tumorbalken. Stellenweise sind die Bindegewebssepten sehr verdünnt, so daß vielfach nur in den ganz engen Spalträumen zwischen den dicht aneinanderliegenden Balken des Tumors ganz wenige Fasern, und hier und da einmal ein Bindegewebszellkern, erkennbar sind.

Die Balken oder Stränge des Tumors bestehen aus epithelialen Zellen. Der Verlauf der Balken ist nach allen Richtungen hin durcheinander gewunden, sie sind meistens sehr lang und verzweigen sich vielfach. Ihre Dicke ist sehr verschieden. Ihre Verfolgung in der Schnittserie ist recht schwer, in den großen Tumoren immer nur stückweise möglich. Da in einem Schnitt Hunderte von Balken nebeneinander liegen, die Dicke der Balken außerordentlich verschieden ist und der einzelne Balken in seinem Verlauf oft seinen Durchmesser ändert, indem dickere und dünnere Abteilungen in ganz kurzen Abständen miteinander wechseln, lassen sich einzelne Balken kaum je auf größere Strecken als 30 bis 40 Schnitte hin ganz sicher feststellen. Ein Teil der Balken ist streckenweise hohl, die meisten aber sind vollkommen solide. Die äußerste Lage der epithelialen Zellen, aus denen die Stränge bestehen, ist vielfach hoch und schmal, so daß die



Abb. 3. Übersichtsbild über einen kleinen Cylindromtumor.

Tumorbalken von einem Zylinderepithel umkleidet sind (Abb. 4). Die äußere Zellage steht dann mit ihrer Längsrichtung radiär angeordnet senkrecht auf den noch zu beschreibenden hyalinen Membranen. Diese Zellen haben vielfach einen gut ausgebildeten, dunkel gefärbten Kern. Eben solche dunkle Kerne finden sich auch weiter innen in den Strängen, namentlich in den großen Tumoren. Zwischen diesen dunklen Zellkernen liegen reichlich angehäuft heller gefärbte Zellkerne. An den ausgehöhlten Zellbalken wird auch diese innere Höhle von einer Linie von hohem Zylinderepithel ausgekleidet. Dadurch erhält der Schlauch Ähnlichkeit mit einer Drüse. Es ist leicht, die Kerne der Zellen zu färben und zu sehen; dagegen



Abb. 4.

sind die Grenzen der Tumorzellen außerordentlich schwer zu erkennen. Vielfach macht es den Eindruck, als wenn die Kerne in einer faserigen oder mehr homogenen Masse liegen, die nicht in einzelne Abteilungen, wie sie als Zellprotoplasma zu jedem der Kerne gehören müssen, abzusondern ist. Doch gelingt es mit guter Härtung und guter Protoplasmafärbung, die Zellgrenzen festzustellen.

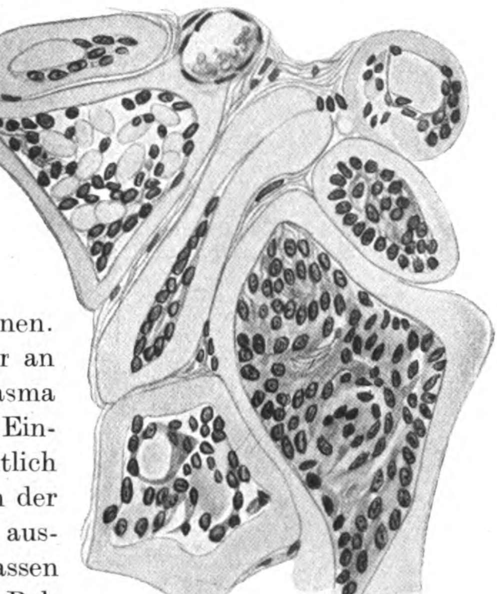
In diesen Zellbalken und Zellschläuchen finden wir eingelagert, als Charakteristicum des Cylindroms, runde und längliche hyaline Massen, und wir finden denselben Stoff um eine große Anzahl von Zellbalken herum als hyaline Hüllen.

Diese hyalinen Massen sind es, welche uns gestatten, nach der in der Einleitung mitgeteilten Definition unseren Tumor als Cylindrom zu bezeichnen.

Bei starker Vergrößerung erkennt man, daß die hyalinen Massen, welche im Innern der Zellbalken liegen, zum allergrößten Teil rundliche Gestalt haben (Abb. 5). Sie liegen in sehr verschiedener Menge in diesen Balken. Manche von den Balken enthalten gar keine, in manchen sind sie vereinzelt zu finden, und

wieder in anderen liegen sie in so großer Zahl, daß das Gewebe wie gitterförmig durchlöchert erscheint. Nicht alle kugelig erscheinenden Durchschnitte sind wirkliche Kugeln. An einzelnen Stellen ist es ganz sicher, daß die runden Durchschnitte Querschnitte von länglichen hyalinen Strängen sind. Die meisten hyalinen Durchschnitte sind ganz homogen, andere enthalten in ihrem Inneren einen zentralen, meist rundlichen, aber auch nicht selten unregelmäßig geformten Durchschnitt einer anderen Masse, welche nicht wie das Hyalin die Protoplasmafärbung (Eosin oder Säurefuchsin) annimmt, sondern sich schwach mit der Kernfärbung (Hämatoxylin) anfärbt.

In den meisten Fällen ist die hyaline Kugel so fertig ausgebildet, daß aus ihrer Form und Lagerung nicht mehr geschlossen werden kann, wie sie entstanden ist. Die Möglichkeit der Entstehung der hyalinen Einschlüsse kann ja nur zweierlei Art sein. Entweder können sich im Zellprotoplasma hyaline Tropfen abscheiden, die dann zu den großen Kugeln zusammenfließen, oder es kann sich, wie es Alezais und Peyron beschrieben haben, ein größerer Teil der Zelle in Hyalin umwandeln. Die erste Art der Hyalinentstehung habe ich an einzelnen Stellen selbst verfolgen können. Man sieht nicht häufig, doch sicher an einzelnen Stellen, daß das Protoplasma einzelne, kleine, ovale, hyaline Einschlüsse enthält. Es scheint namentlich ein Teil der Hyalinbildung, nämlich der im Lumen der mit Zylinderepithel ausgekleideten Schläuche liegenden Massen und der hyalinen Umhüllung der Balken, nur so gedeutet werden zu können. Die zweite Art der Hyalinentstehung habe ich ebenfalls stellenweise in den Zellen gefunden. Man sieht dort, daß der äußere Teil des Protoplasmas eine mit der Protoplasmafärbung färbbare gleichmäßige Schicht darstellt, dann folgt das gewöhnliche etwas faserige oder körnige Protoplasma. In der Mitte dieser Zellen liegen völlig gutgefärbte Kerne (Abb. 6). Es ist wahrscheinlich, daß bei der weiteren Umwandlung der Zelle in Hyalin die gleichmäßig homogene Hyalinkugel entsteht unter Zugrundegehen von Protoplasmarest und Kern.


Abb. 5. Dicke hyaline Hüllen um Cylindrombalken. In diesen hyal. Einschlüsse.

Die Färbung dieser Hyalinkugeln ist leicht, rosa mit Eosin, dunkelrot mit Säurefuchsin. Die Färbung der übrigen hyalinen Massen, welche im Lumen der hohlen Schläuche liegen, und die Färbung der

Massen, welche als homogene Hülle die Schläuche und Zellbalken umgeben, ist ganz dieselbe wie diejenige der hyalinen Kugeln im Inneren der Tumorbalken (Abb. 7).

Es ist sicher, daß innerhalb der drüsenartigen Schläuche keine andere Bildungsmöglichkeit des Hyalins vorhanden ist als die aus den Epithelzellen selbst. Es hat den Anschein, als wenn die in den Schläuchen liegenden rötlichen Massen vom Epithel in das Lumen hinein abgesondert werden. Es findet sich nirgends eine Ausmündung dieser Schläuche nach außen. Diese mit hohem Zylinderepithel ausgekleideten Hohlräume, die z. T. leer, z. T. mit Hyalin erfüllt sind, bilden Teile von Tumorbalken, die bei weiterer Verfolgung in der Schnittserie dicke, solide Gebilde darstellen. Die Tumorbalken sind also immer nur streckenweise in Schläuche ausgehöhlt. Die Schläuche erweitern sich hier und da zu kleinen Cysten, die von hyalinen Massen ausgefüllt sind (Abb. 8).

Abb. 6. Fortschreitende Degeneration der Cylindromzellen. Homogene Immersion; Okular 4.



Abb. 7. Durchschnitt durch Cylindromzapfen, hyaline Einschlüsse und hyaline Hüllen um die Zapfen.

Es ist nach den bisherigen Ausführungen zweifellos, daß alles Hyaline, das wir bisher genauer beschrieben haben, sowohl hyaline Kugeln und Stränge zwischen den Zellen als auch die hyalinen Massen in den drüsenartigen, schlauchförmigen Gebilden (Abb. 9), epithelialer Herstammung ist. An diesen Stellen ist kein anderes Gewebe vorhanden als Epithel. Analog nehme ich an, daß auch die hyalinen Hüllen um die Tumorbalken herum in unserem Falle rein epithelialer Ab-

stammung sind. Dieser Punkt muß aber noch ausführlicher besprochen werden, da diese Annahme des stets epithelialen Ursprungs des Hyalins nicht von allen Autoren geteilt wird, vielleicht auch an anderen Fällen nicht so klarliegt (vgl. Frieboes, Hamburger Dermatolog. Kongreß 1921). Diese hyalinen Hüllen sind von sehr verschiedener Dicke. Sie sind bei weitem nicht um alle Tumorbalken herum zu finden, indessen sind sie doch wohl bei mehr als der Hälfte von ihnen deutlich zu sehen. Sie sind auch nicht um jene Tumorbalken herum ganz gleichmäßig ausgebildet, vielmehr bestehen Strecken eines Balkens ohne eine solche Hülle, während andere Strecken desselben Balkens erst eine dünne,



Abb. 8. **Schläuche mit cystischen Erweiterungen voller hyaliner Massen.** Schwache Vergr.

dann eine dickere Hülle besitzen (Abb. 4). So sieht man auf einzelnen Schnitten, daß die eine Hälfte der Kontur völlig frei von Hyalin ist und direkt vom Bindegewebe begrenzt wird, die andere Hälfte aber eine dünn anfangende und immer dicker werdende hyaline Schale besitzt. Die Zellstränge liegen in den größeren Tumoren vielfach so dicht aneinander, daß ihre Wände sich gegenseitig abplatten und nicht die geringste Menge von Bindegewebe zwischen ihnen zu sehen ist. Dies ist der Fall sowohl bei Strängen mit wie bei solchen ohne hyaline Membran. Nun sehen wir, daß die hyalinen Membranen in solchen Tumoren ganz allmählich beginnen, an einzelnen Balken ganz zart sind, an anderen dicker werden und zum Schluß einzelne Zellstränge von Membranen umgeben sind, welche dicker sind als der von ihnen umgebene Zellstrang. Da sogut wie gar kein Bindegewebe zwischen

diesen dichtgepackten Zellsträngen liegt, ist die Annahme sehr unwahrscheinlich, daß die hyalinen Massen aus dem Bindegewebe hervorgegangen sein könnten, und es liegt viel näher, anzunehmen, daß dieses Hyalin um die Zellstränge ebenfalls wie dasjenige innerhalb der Zellstränge rein epithelialer Herkunft sei. An einzelnen Stellen sind die hyalinen Membranen so dick und die hyalinen Kugeln und Stränge zwischen den Epithelzellen so zahlreich, daß nur wenige Zellen hier noch vorhanden sind. Es handelt sich hier scheinbar darum, daß der zellige Inhalt der Schläuche entweder durch die massenhafte hyaline Neubildung erdrückt wird (Dubreuilh und Auché), oder daß in der Weiterentwicklung der Tumor sich allmählich ganz in Hyalin umwandelt.



Abb. 9. Hyaline Hüllen um die Zylindromschläuche und Balken. Stärkere Vergrößerung.

Die Cylindrome, welche wir hier beschrieben haben, hängen entweder mit der Oberhaut durch längliche Epithelzapfen direkt zusammen, oder es ist zwischen dem Cylindrom und der Epidermis eine andere Art von Neubildung eingeschaltet. Diese Neubildung ist das, was wir hier mit dem Namen Epithelioma adenoides cysticum oder bequemer Trichoepitheliom bezeichnet haben. Das Trichoepitheliom Jarisch oder Epithelioma adenoides cysticum Brooke besteht aus einer epithelialen Neubildung, welche große Ähnlichkeit mit kleineren, noch als normal zu bezeichnenden Auswüchsen besitzt, die an normalen, kräftigen Haarfollikeln gefunden werden.

In unserem Falle können wir sämtliche Übergänge von leicht veränderten, aber im übrigen normalen Haarfollikeln bis zum völlig aus-

gebildeten, mit dem Haare in gar keinem Zusammenhang stehenden Trichoepitheliom beobachten. Die kleinsten Abweichungen von normalen Haarfollikeln finden sich vor allem in den bereits erwähnten ganz rudimentären Follikelbildungen, die nur selten noch ein Lanugohaar führen. An diesen, die übrigens ganz regelmäßig an der Hautoberfläche ausmünden, findet man an Stelle des einfachen Wurzelteils, welcher die Papille enthält, eine Reihe von parallel senkrecht in die Cutis

Follikel-
öffnung

Tricho-
epitheliom

Follikel-
öffnung

Talgdrüse

Abb. 10.

Abb. 11. Mündung eines Trichoepithelioms mit zwei Epithelausläufern in zwei benachbarte Haarfollikel.

ziehenden Zellzapfen, welche sehr an die unregelmäßigen Ausläufer in der Gegend des Unnaschen Haarbeetes erinnern. In dieser Gegend kommen bei stärkeren, normalen Haaren ähnliche unregelmäßige, kurze Epithelzapfen aus der äußeren Wurzelscheide hervor. Sie können so groß sein, daß sie gelappt erscheinen, und können Horncysten in ihrem Innern bilden. Es ist dies dieselbe Gegend, bis zu welcher das Haar beim Haarwechsel aufsteigt, und von welcher die Neubildung des jungen Follikelsprosses bei der Haarneubildung ausgeht. Diese Gegend ist also schon unter normalen Verhältnissen dazu geschaffen, Sprossen aus der äußeren Wurzelscheide herauszusenden. Dieselbe

Gegend bildet auch in unserem Falle zuweilen den Ursprung des Trichoepithelioms. Man findet dann von dieser Gegend ausgehend eine Menge elegant verzweigter und miteinander netzförmig verbundener Sprossen, welche den ganzen Haarfollikel rund herum umscheiden (Abb. 10). Aber bei weitem nicht immer ist das Trichoepitheliom so angeordnet.

Es geht an den meisten Stellen unseres Falles gar nicht einmal vom Haarfollikel aus, sondern mündet irgendwo an der Oberfläche

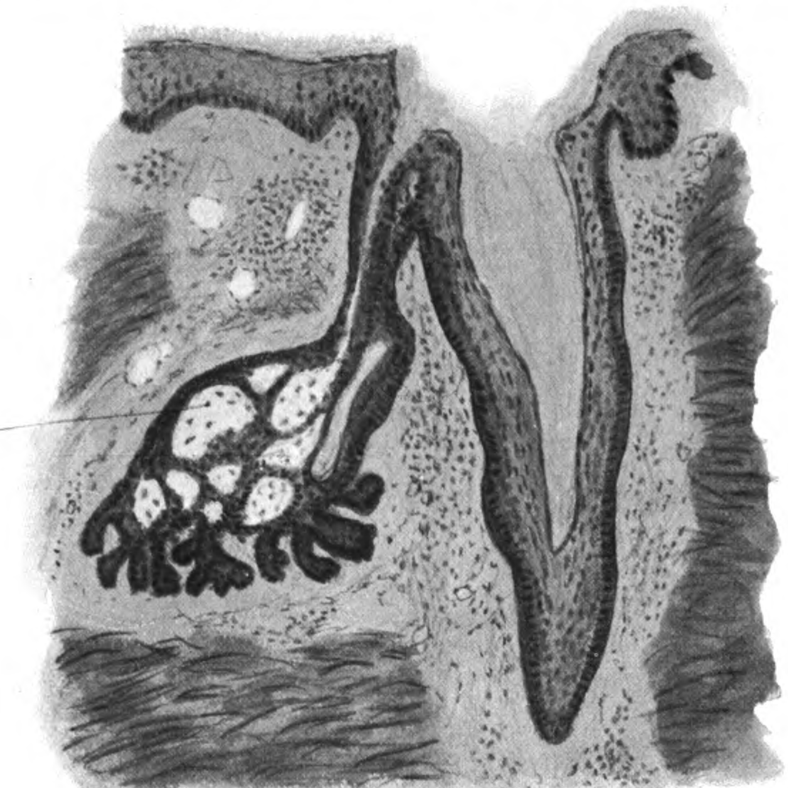


Abb. 12. Das kleine Trichoepitheliom der Abb. 11 im Längsschnitt.

des Epithels, natürlich häufig in der Nähe eines Follikels, öfter sogar in dessen oberen Teil hinein (Abb. 11): es handelt sich ja um eine sehr dicht und stark behaarte Kopfhaut, wo zwischen den massenhaften dicken Haarfollikeln wenig freier Platz ist, und außerdem um eine Neubildung, welche ihrem Bau nach zweifellos Beziehung zu den Haarfollikeln besitzt. Daher ist es nicht wunderbar, daß die Ausmündung dieses Trichoepithelioms nicht selten in Verbindung mit einem Haarfollikel steht (Abb. 12).

Die gewöhnliche Form des Trichoepithelioms ist die folgende: Von der Oberflächenepidermis geht ein dünner Epithelzapfen aus. Dieser Epithelzapfen besteht aus Zellen, welche den gewöhnlichen

Zellen der Epidermis oder denen des Haarfollikels gleichen. Dieser kurze Strang ist manchmal von einem verhornten Stab durchsetzt, der aber bei weitem nicht immer bis an die Hautoberfläche gelangt. In anderen Fällen besteht nur eine Hornkugel, oder es fehlt jede Verhornung. An den Epithelstrang schließt sich ein epitheliales Gebilde an, das im ganzen unregelmäßige Kugelform besitzt. Dieses Gebilde liegt in einer leicht angedeuteten Bindegewebskapsel. Die Bindegewebsumhüllung ist zwar scharf begrenzt, aber meistens nicht sichtbar andersartig gebaut als das Bindegewebe der weiteren Umgebung. Doch

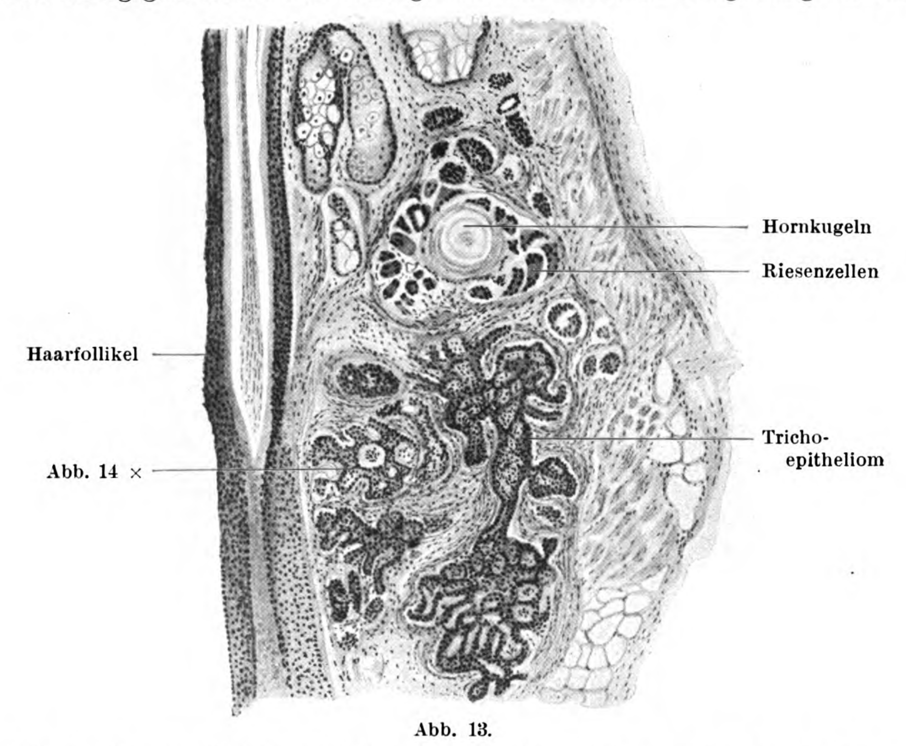


Abb. 13.

gibt es einzelne Trichoepitheliome, wo das Bindegewebe äußerst weitmaschig, wie myxomatös ist und die Epithelzapfen weit voneinander entfernt und ausgezogen sind. Auf diese Form kommen wir noch zurück. Das Trichoepitheliom, wie wir es meistens fanden, besteht aus einem schwammartigen Geflecht von zarten, rundlichen Epithelbalken, die alle untereinander zusammenhängen, und zwischen die überall Bindegewebsbündel, die mit der kapselartigen Scheide zusammenhängen, eindringen (Abb. 13). Nach außen hin entsendet diese Epithelbildung kurze, abgestumpfte und verbreiterte Epithelausläufer, die den erwähnten Ausläufern der rudimentären Haarfollikel äußerst ähnlich sind. Die Ausläufer sind stets von radiär zur Achse gestellten Cylinderzellen gegen die Cutis abgegrenzt, nur fast immer größer (Abb. 14). Diese Trichoepitheliome enthalten, wo ihre Bildung ganz rein ist und

sie nur aus retezellähnlichen, wohl erkennbaren, härteren Epidermiszellen bestehen, nirgends hyaline Einschlüsse. Doch sind einzelne Strecken in ihnen vorhanden, wo die Zellen weniger deutlich, ihre Kerne leichter färbbar sind: an diesen Stellen finden sich sowohl hyaline Einlagerungen im Inneren, als auch hyaline Membranen außen herum, manchmal auf ganz kleine Strecken beschränkt (Abb. 14). Es ist zu bedenken, ob nicht diese Stellen ganz frühe Beginne der Umwandlung in das Cylindrom darstellen, wie wir sie im folgenden als wichtigsten Befund dieser Arbeit schildern werden.

Im übrigen Trichoepitheliom glaubte ich im Beginn meiner Untersuchungen andere Degenerationszeichen zu sehen, nämlich talgdrüsen-

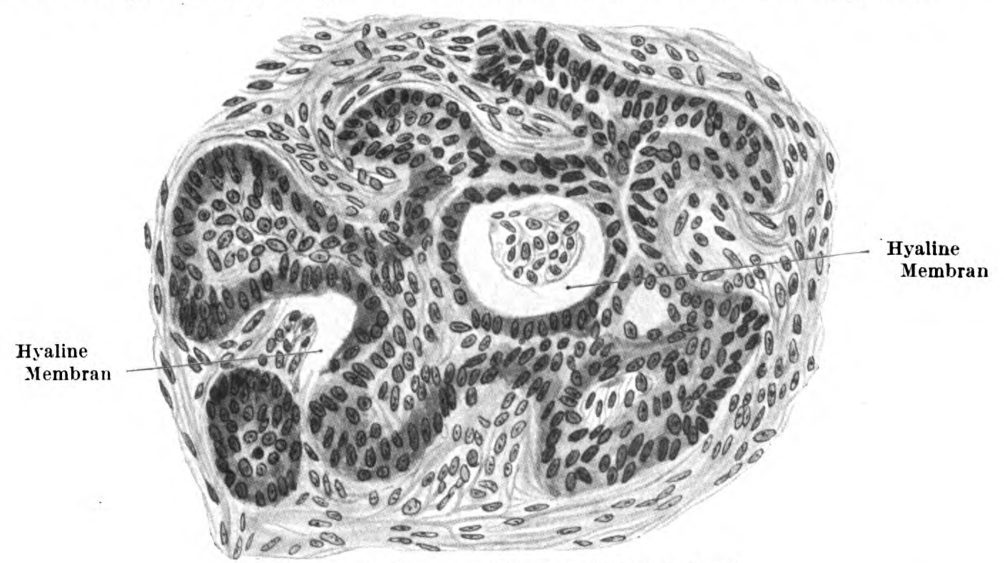


Abb. 14. Stelle × aus Abb. 13 stärker vergrößert.

ähnliche Gebilde. Diese Gebilde füllen Hohlräume in oder zwischen den Epithelsträngen des Trichoepithelioms aus. Bei der Kleinheit der Verhältnisse und der häufigen Überlagerung und dichten Aneinanderlagerung der Epithelzellbalken läßt es sich oft nicht entscheiden, ob diese hohlraumartigen Bildungen wirklich innerhalb des Epithels liegen, oder ob sie von 2 verschiedenen Epithelbalken umschlossen sind. Sie sind schlecht färbbar mit allen Farben, aber doch derart, daß man sieht, daß etwas Corpusculäres in dem Hohlraum darin liegt, daß er nicht leer ist. Der Raum ist von Fäden resp. (plastisch gedacht) dünnen Wänden kreuz und quer durchzogen, in den Schnittpunkten liegen hier und da kernartig gefärbte Schollen wie geschrumpfte Zellkerne. Solche liegen im Durchschnitt eines Hohlraumes in der Anzahl von 4—6. Der Hohlraum mündet scheinbar manchmal in den Hohlraum, der die Verhornung enthält, manchmal aber auch nicht sicher feststellbar. Es wäre wohl möglich, daß es sich stellenweise um talgzellenähnliche

Anhäufungen handle, zumal da, wo auch kein Zusammenhang mit dem Bindegewebe aufzufinden ist. Meistens aber ist diese Bildung anders zu deuten, nämlich als geringer Anfang der in anderen Tumoren dieser Art großartig ausgebildeten myxomatösen Bindegewebsdegeneration. Es kommen Trichoepitheliome vor, die nicht so kompakt gebaut sind wie die bisher betrachteten. Der epitheliale Tumor besitzt dann weitausgestreckte lange dünne Ausläufer, und das Ganze ist, scharf abgesetzt vom gewöhnlichen dichteren Bindegewebe, umhüllt von einem weitmaschigen

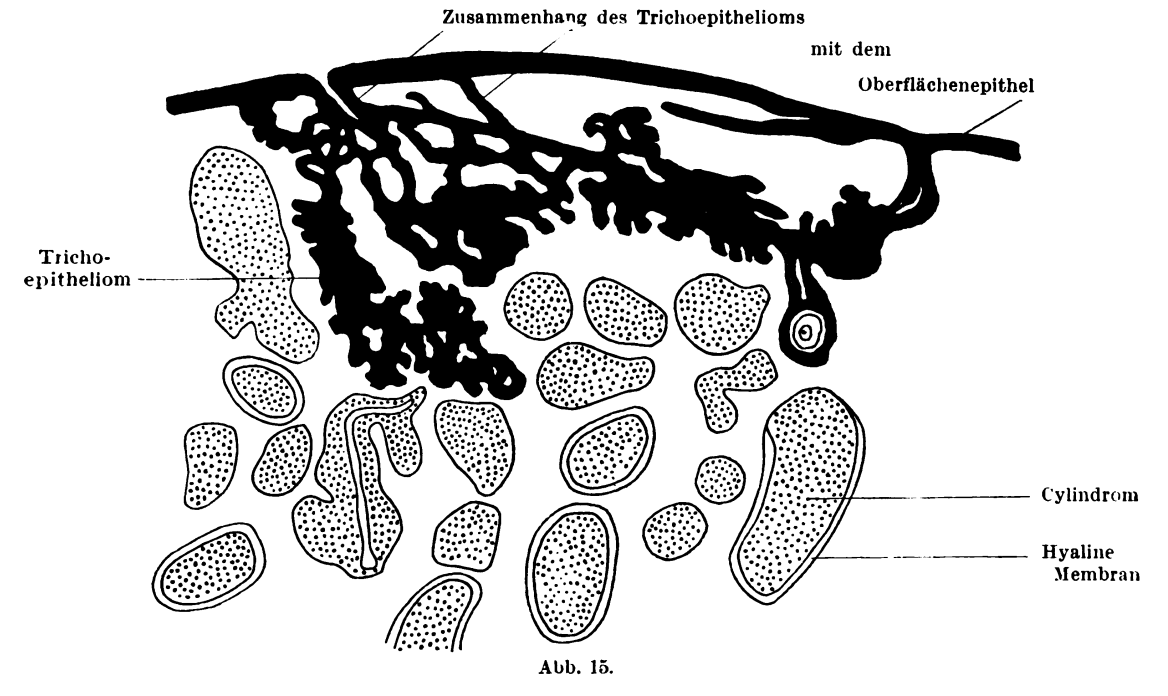


Abb. 15.

und deshalb auffallend hellen Bindegewebsklumpen. Der Durchschnitt erscheint in diesem Falle sehr eigentümlich. Ein heller Raum wird spinnennetzartig von Bindegewebsfasern durchzogen, in welchem gefärbte Bindegewebskerne liegen; in diesem ödematösen oder myxomatösen Bindegewebsraum liegen mitten drin die Epithelzellanhäufungen des Trichoepithelioms mit den erwähnten langen dünnen Ausläufern. Wo diese miteinander zusammenstoßen, liegt das helle Bindegewebe rund herum von Epithel umschlossen. Wo diese Bindegewebsabschnitte in kleinen Epithelringen eingeschlossen sind, gleichen sie den anfangs als Talgdrüsen aufgefaßten Gebilden. Die Unterscheidung ist in der Schnittserie aber sehr leicht, da in einem der nächsten Schnitte die Öffnung des Epithelrings zu sehen ist, und immer der Bindegewebsquerschnitt in das übrige lockere Bindegewebe einmündet. Hiermit ist aber die Eigentümlichkeit dieses Trichoepithelioms noch nicht abgetan. Es fanden sich in solchen Tumoren nämlich hier und da Spangen

hyaliner Knorpel und Stückchen spongiöser Knochen. Damit nimmt das Trichoepitheliom eine ganz andere Bedeutung an, die wir aber an dieser Stelle noch nicht näher erörtern können.

Das Trichoepitheliom tritt in großer Zahl in der Umgebung des großen Cylindroms auf.

Die Trichoepitheliome liegen zwischen den Strängen der Cylindrome und sehr oft an ihrer Oberfläche. In den Fällen, in welchen sie nicht kuglig sind, erstrecken sie sich als längliche Gebilde mehr oder weniger weit an der Oberfläche des großen Tumors hin und senken hier und da Ausläufer zwischen dessen Balken hinein (Abb. 15). Von diesen Zapfen können einzelne im Zentrum verhornen und bilden dann konzentrisch geschichtete Hornkugeln. Diese Hornkugeln können offenbar durch Zugrundegehen der Epithelhülle weiterhin frei werden und liegen dann oft, umgeben von einer Schale von Riesenzellen, frei in der Cutis (Abb. 13). Die Riesenzellen beseitigen wohl in der Cutis die zugrundegegangenen, namentlich in verhorntem Zustande so oft schwer auflösbaren Epithelzellen. An anderen Stellen sind die Hornkugeln frei im Bindegewebe, ohne weitere zellige Umgebung. An noch anderen Stellen sind die Hornkugeln umgeben von einer Bindegewebshülle, die eigentümliche, große, meistens mehrkernige, kugelige Zellen umschließt (Abb. 16). Diese großen Zellen gleichen am meisten den Schaumzellen des Xanthoms, wenn sie auch in meinen Präparaten stellenweise ein etwas anderes Aussehen angenommen haben, als man es gewöhnlich bei den Xanthomzellen findet. Sie zeigen in meinen Präparaten vielfach eine Menge von gleichmäßigen, staubförmigen Körnchen, die sich mit Sudan gelblichrot tingieren. An einem besonders eigentümlichen, mit starker Auflockerung des Bindegewebes verbundenen Trichoepitheliom, welches starke Epithelnekrosen aufwies, fand ich aber auch ausgedehnte Herde der gewöhnlichen xanthomatösen Schaumzellen. In den Beschreibungen ähnlicher Fälle, namentlich in der sehr genauen Beschreibung, die Frieboes gegeben hat, finden sich alle diese Gebilde, bis auf die Knorpel- und Knochenbeimengung, ebenfalls vor, nur ist die Anordnung der Elemente und ihr Mengenverhältnis in den verschiedenen Fällen verschieden. In dem großen Sektionsfall von Frieboes treten die Verhornungen, freie Hornkugeln und Riesenzellen um diese herum und Xanthomzellen, in viel größerer Massenhaftigkeit hervor als in unserem Falle. In unserem Falle scheinen dagegen die trichoepitheliomartigen Bildungen ganz besonders im Vordergrunde zu stehen. Nach dem, was ich im folgenden ausführe, handelt es sich dabei um Altersunterschiede, die sehr gut zu den vorzutragenden Anschauungen passen.

An den großen Tumoren ist es bisher nicht sicher gelungen, einen direkten epithelialen Zusammenhang zwischen Trichoepitheliom und Cylindrom nachzuweisen. Es gelang aber, an den kleinen Herden



einen Zusammenhang zwischen Cylindrom und Trichoepitheliom einwandfrei und regelmäßig zu finden, so daß an diesen Stellen, die wir noch genauer beschreiben wollen, eine gewissermaßen indirekte Verbindung des Cylindromtumors mit der Epidermis mit Sicherheit festgestellt ist. Der einfachste und klarste Fall ist folgender: (Abb. 17) Rekonstruktion aus Serie Nr. 2. Er ist bereits von Pinkus in der Berliner Dermatol. Gesellschaft vorgetragen worden (siehe Dermatol. Zeitschr. 1921.)



Abb. 16. Hornkugel, in ihrer Nähe Xanthomzellen.

An dieser Stelle besteht ein eigentümlicher Komplex. An der Oberflächenepidermis hängt mit dünnem kurzen Stiel das kleine Trichoepitheliomklümpchen. Dieses ist durch einen dünnen Stiel mit einem Balken des Cylindroms direkt verbunden, und die Balken des Cylindroms hängen ebenfalls miteinander durch dünne Verbindungsstränge zusammen.

Die ganze Masse, Trichoepitheliom und Cylindrom, ist von einer kugeligen, zellreichen Bindegewebshülle umschlossen.

Wir haben also hier einen Komplex, in welchem beide Tumorarten miteinander und nur das Trichoepitheliom mit der Oberflächenepidermis selbst in direkter Verbindung steht. An anderen Stellen besteht, wie wir schon sahen, die Verbindung des Cylindroms mit der Oberflächenepidermis direkt, ohne nachweisbare Zwischenschaltung eines Trichoepithelioms.



Unter der großen Auswahl von Tumoren, welche wir dem Kranken exstirpiert haben, befinden sich einige, die die Cylindrombildung noch klarer machen, wenn wir von dem eben beschriebenen Fall ausgehen, daß mit der Oberflächenepidermis ein Trichoepitheliom zusammenhängt und an diesem erst, also indirekt, durch das Zwischenglied des Trichoepithelioms mit der Epidermis verbunden, das Cylindrom hängt.

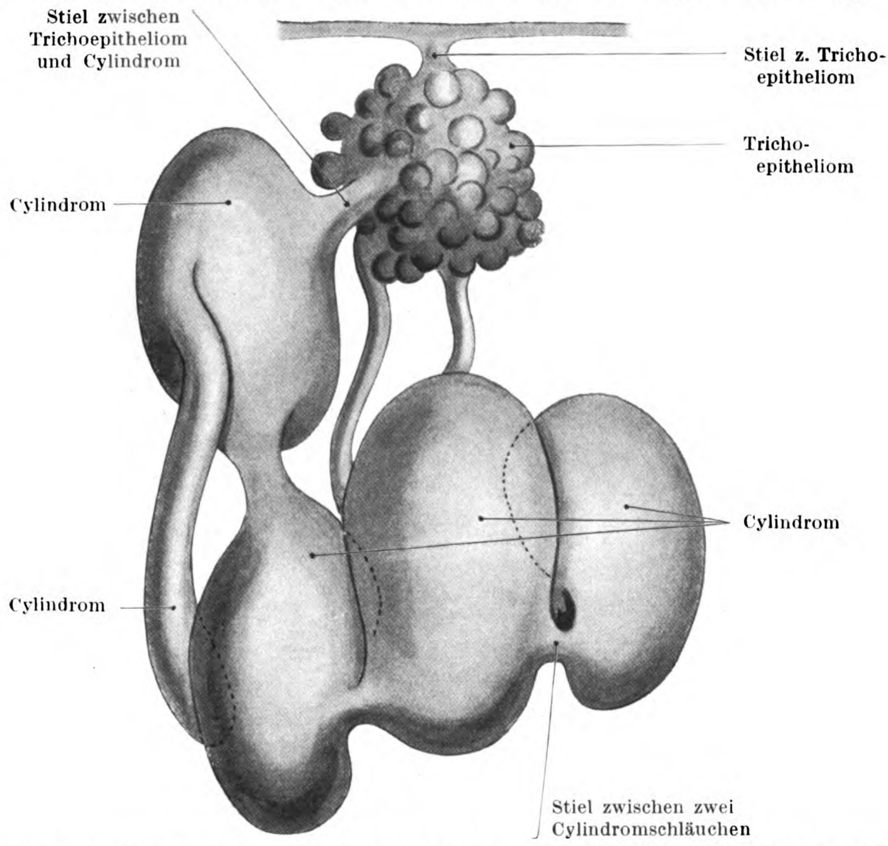


Abb. 17. Rekonstruktion des an der Epidermis hängenden Trichoepithelioms und der an diesem anhängenden Cylindrome mit ihren schmalen Zwischenstücken. Vom Trichoepitheliom gehen außer dem Cylindrom noch zwei blind endende schmale Gänge aus.

Es war zu erwarten, daß nur die kleinen Tumoren klarere Verhältnisse ergeben würden. Tatsächlich habe ich die wichtigsten Funde an solchen Stellen erhoben, die eigentlich zufällig neben großen Tumoren mit herausgeschnitten worden waren. Zu diesen ganz kleinen Tumoren gehört auch der soeben beschriebene Befund. An diesen schließe ich zwei weitere an, gewissermaßen an jedem Ende einen.

1. Ein gut ausgebildetes Trichoepitheliom zeigt als Anhang kurze Schläuche von Cylindrom (Abb. 18). Die Unterscheidung der beiden Bestandteile des Tumors in diesem Falle ist leicht. Das Trichoepitheliom liegt als Bildung aus Epithelzellen, die nach Form und Färbung den Stachelzellen der Oberflächenepidermis und der Haarfollikel gleichen, frei von Hyalinscheiden, im

Bindegewebe. Das Cylindrom, das sich an einen Balken des Trichoepithelioms anschließt, stellt einen dickeren Strang dar mit runderen Konturen, ohne die zarten, gehäkelten Spitzen ähnlichen Ränder des Trichoepithelioms, ist zellreicher und durch die dunkle Färbung der zahlreichen Kerne dunkler als das Trichoepitheliom und ist außerdem durch seine hyaline Hülle leicht kenntlich. Wir haben bereits früher gesehen, daß auch im Trichoepitheliom streckenweise hyaline Begrenzung und hyaline Einschlüsse vorkommen. Es ist auch, wenn man einen einzelnen Schnitt aus einem großen Tumor betrachtet, stellenweise nicht ganz leicht zu unterscheiden, ob ein bestimmter Querschnitt zum Cylindrom gehört oder etwa zu einem von oben her sich zwischen die Zylindromzapfen einsenkenden Ausläufer eines Trichoepithelioms. Nur die Verfolgung in der Schnittserie gibt die Entscheidung (Abb. 15). Dann erkennen wir stets an dem histologischen Bau die Anzeichen der beiden Tumorenteile, die im Gewirr der dichtaneinander-



Abb. 18.

liegenden Querschnitte und Schrägschnitte schwer herausgefunden werden können, wenn an dieser Stelle gerade keine hyalinen Einschlüsse und Umhüllungen vorhanden sind. Nach dem soeben geschilderten Befunde wäre daran zu denken, daß die gelegentlich an scheinbar sicheren Trichoepitheliomausläufern gesehenen seltenen hyalinen Kugeln und die häufigeren hyalinen Hüllen schon einen Übergang zum Cylindrom darstellten. Da aber auch normale Epithelanhänge (Schweißdrüsenknäuelmembran, Glashaut des Haares) solche hyalinen Hüllen besitzen, läßt sich nach dem bisherigem Wissen in dieser Richtung keine Entscheidung treffen.

2. Ein großes Cylindrom hängt nicht direkt mit Ausläufern der Oberflächenepidermis zusammen, sondern mit einem Zwischenschaltstück, das ganz sicher die Bildung des Trichoepithelioms hat. Ich fand einen solchen Tumor, in welchem das Trichoepitheliom sich nur auf wenige Schnitte erstreckte.

Aus diesem Befund ließe sich schließen, daß auch die anscheinend einfachen Epithelstränge, welche das Cylindrom in einigen Tumoren mit der Oberflächenepidermis verbinden, nicht gewöhnliche Epithelstränge, sondern sehr rückgebildete Trichoepitheliome darstellen.



Wie wir im Anfang gesehen haben, sind die Fälle mit dieser Art von Tumoren unter den verschiedensten Auffassungen beschrieben worden. Man hat sich aber mit der Zeit überzeugt, daß kein Zweifel daran besteht, daß die Tumoren epithelialer Natur sind. Wir sind berechtigt, die Tumoren in das Gebiet der Basalzellenepitheliome hineinzureihen. Damit würden wir zunächst am Ende der Erklärungsmöglichkeit sein. Basalzellenepitheliome sind bisher eine Gruppe von Tumoren verschiedenen Aussehens, die nichts gemeinsam haben, als daß sie vom Oberflächenepithel ausgehen, im ganzen scharfe anatomische Grenzen haben und klinisch meistens durch Gutartigkeit sich vom wirklichen Hautkrebs unterscheiden. Nur mit der einen Publikation, welche den Versuch macht, die Tumoren von den Schweißdrüsen abzuleiten, müssen wir uns noch näher beschäftigen, um zu sehen, ob in unseren Tumoren Gründe zu finden sind, welche diese Ansicht stützen könnten. Ricker und Schwalb haben eine große Reihe von epithelialen Tumoren von den Drüsen der Haut abgeleitet. Teils richten sie sich dabei nach der histologischen Form, teils nach der Struktur der Tumoren ohne Rücksicht auf den morphologischen Zusammenhang. Namentlich für die Schweißdrüsentumoren führen sie histologische Gründe ins Feld, welche in dem Gehalt an Hyalin, Mucin und Knorpel liegen, während sie weniger Gewicht auf den morphologischen Aufbau und die aus diesem zu erschließende Entstehung legen.

Unser Tumor ist zu einfach konstruiert, um an der Hand unserer Beschreibung auf Ricker und Schwalbs histologische Gedankengänge einzugehen. Aber einen anderen Vorzug besitzt er gerade durch die Einfachheit seines Aufbaus, nämlich die Möglichkeit, direkt im mikroskopischen Schnitte festzustellen, wo die einzelnen Bestandteile des Tumors herstammen.

Ohne Zweifel würde man, falls es sich um die Abstammung von einem bestimmten Teil des Epithels, also z. B. von den Schweißdrüsen handelte, irgendwelche Verbindungen mit den Schweißdrüsen auffinden, so wie wir ja auch unzweifelhafte Verbindung mit den Haaren und mit der Oberhaut gefunden haben. Schon diese Feststellung, daß gerade diejenigen Bestandteile, welche nach Ricker und Schwalb der Ausgangspunkt des ganzen Tumors sein sollen, weniger als alle anderen epithelialen Gebilde mit dem Tumor sich in Verbindung bringen lassen, spricht sehr gegen die Ansicht dieser Autoren.

Daß schweißdrüsenähnliche Gebilde in einem Tumor vorkommen, ist kein Beweisgrund dafür, daß ein genetischer Zusammenhang zwischen Schweißdrüsen und Tumor vorhanden ist. Denn wir wissen, daß sowohl Hauttumoren als auch solche von Drüsen und anderen Epithelgebilden ganz ähnliche Bildungen hervorbringen können. Wir

können unsere Tumoren nur in das Gebiet des Basalzellenepithelioms von Krompecher hineinstellen und müssen, diesem folgend, auf jede Art des Versuches verzichten, den Tumor von einer genauer bestimmbaren Partie der Epidermis abzuleiten. Daß eine solche Ableitung des Basalzellenepithelioms von einem bestimmten Teil der Epidermis nicht behauptet werden darf, hat Krompecher bewiesen und gerade in seiner Kontroverse mit Ricker gezeigt, daß histologischer Bau kein Beweisgrund für die Abstammung sein darf.

Ich selbst habe mich an Basalzellenepitheliomen, welche in weitestem Maße Zusammenhänge mit den normalen epithelialen Gebilden, namentlich mit der Oberflächenepidermis, besaßen, überzeugt, daß die Krompechersche Auffassung besser den Tatsachen entspricht als der Versuch, tiefer in die Abstammungsgeheimnisse der Basalzellenepitheliome einzudringen. Ich habe nirgends Stellen gefunden, die mich veranlassen konnten, mehr zu sagen als: Dieser Tumor ist epithelial und stammt von der Stelle der Epidermis ab, an welcher er sitzt. Bei der nicht seltenen Multiplizität der Basalzellenepitheliome ist die einzig mögliche Auffassung die, daß es sich um eine Art von Mißbildungen handelt, die in eine Reihe mit anderen multiplen Hautbildungen, senilen Warzen, Naevi, Atherome, Dermoide gehören.

Die epitheliale Abstammung war in unserem Fall durch die breiten Zusammenhänge zwischen Tumor und Epidermis bewiesen, es liegt hier nicht die in anderen Fällen denkbare Möglichkeit vor, daß erst eine sekundäre Verbindung zwischen Tumor und Epidermis eingetreten ist. Diese Möglichkeit besteht in denjenigen häufigen Fällen, wo ein Zusammenhang des Tumors mit der Epidermis nur an einer einzigen Stelle oder an einigen wenigen Stellen gefunden wird. So ist es nicht selten bei Hautmetastasen von Carcinomen innerer Organe.

Soviel wir sehen konnten, und soviel sich aus den bekannten Beschreibungen ersehen läßt, scheint ein Zusammenhang des Basalzellenepithelioms mit den Haarfollikeln nicht häufig, mit den Schweißdrüsen fast nie zu bestehen, und die Regel ist der Zusammenhang mit der Oberflächenepidermis.

In unserem Falle haben wir vielfach den Zusammenhang des Cylindroms mit der Epidermis direkt beobachten können, an anderen Stellen war ein solcher Zusammenhang nicht vorhanden.

An den interessantesten Gebilden unseres Falles, die wohl auch die beste Aufklärung über seine Entstehungsart geben, fand sich aber eine indirekte Abstammung des Cylindroms aus der Epidermis, nämlich das zweifellose Hervorgehen des Cylindroms aus dem Trichoepitheliom, welches seinerseits aus der Epidermis hervorkam. Nun könnte man aus solchen Stellen, wo das Trichoepitheliom aus der Epidermis und das Cylindrom aus dem Trichoepitheliom entsteht, zu der



Annahme sich neigen, daß es hier um eine Mißbildung sich handle, die eine gewisse Analogie zu normalen Zusammenhängen der Haut darstelle. Man könnte im Trichoepitheliom ein mißgebildetes Haar sehen, im Cylindrom die zu ihm gehörige mißbildete Schweißdrüse. Wir hätten damit einen Zusammenhang, welcher in pathologischer Weise den normalen Vorgang nachbildete, welcher darin besteht, daß der Haarfollikel aus der Oberflächenepidermis vorgeht, die Schweißdrüse aber aus dem Haarfollikel. Für diesen Vergleich besteht indessen bis jetzt noch keine beweisende Unterlage. Es zeigt sich vielmehr in einer ganzen Reihe von anderen Epitheliombildungen, daß, je weiter der Tumor sich von seinem Ausgangspunkt entfernt, er desto größere Abweichungen von der Struktur des Ausgangspunktes annimmt.

Wir kommen zu dem Schluß, daß wir es bei unserer Geschwulst mit einem Basalzellenepitheliome zu tun haben, das eine eigentümliche, völlig charakteristische Bildung darstellt, das Trichoepitheliom, daß wir aber über die Abstammung nichts weiter sagen können, als daß es sich um eine eigentümliche multiple epitheliomatöse Mißbildung handle.

Dieser eigentümliche und recht charakteristische Tumor stellt den Ausgangspunkt dar für eine zweite, erheblich weiter differenzierte Tumorform, das Cylindrom.

Zusammenfassung.

1. Die von Spiegler als Endotheliome beschriebenen Kopftumoren sind epitheliomatöse Bildungen. Sie stellen die besondere Form des Cylindroms dar.

2. Bei einem 43jährigen Mann mit Cylindromen auf dem Kopf und Epithelioma adenoides cysticum im Gesicht gelang es, in den Zusammenhang der beiden Tumorformen einzudringen.

3. Das Epithelioma adenoides cysticum — der Kürze wegen hier Trichoepitheliom genannt — ist mikroskopisch überall in der Umgebung der großen Tumoren zu finden, es besteht aber auch als kleiner isolierter Tumor überall am Kopf und Rumpf.

4. An einer Anzahl der Trichoepitheliome sieht man ganz kurze cylindromatöse Schläuche hängen, andere stehen mit großentwickelten Cylindromen in sicherem Zusammenhang.

5. So ist vielfach zwischen Cylindrom und Oberhaut ein Trichoepitheliom dazwischen geschaltet. In anderen Cylindromknoten besteht eine direkte Verbindung mit der Epidermis; die Verbindung erscheint eigentümlich unregelmäßig geformt. Es ist deshalb nicht unmöglich, daß es sich bei ihr um ein besonders schwach ausgebildetes oder stark rückgebildetes Trichoepitheliom handle.

6. In wieder anderen Fällen ist ein Zusammenhang zwischen Haut und Cylindrom oder Trichoepitheliom und Cylindrom nicht nachweisbar.

7. An vielen Stellen ist eine völlige Rückbildung des Trichoepithelioms zu finden. Es restiert nichts weiter als eine Hornkugel, umgeben von Riesenzellen und Xanthomzellen. Die letzteren sind in der Umgebung des Trichoepithelioms oft in großen Zellverbänden anzutreffen, ohne daß zugrundegehende epitheliale Partien vorhanden wären.

8. Das Trichoepitheliom ist an vielen Stellen von myxomatösem, ganz hellen, zellreichen Bindegewebsmantel umgeben, in welchem sich hier und da Knorpelspangen und Knochenbälkchen vorfinden.

9. Die hyalinen Einschlüsse des Cylindroms werden von den Epithelzellen des Cylindroms ausgeschieden. Dieselbe epitheliale Ausscheidung ist für die hyalinen Hüllen des Cylindroms anzunehmen.

10. Das Cylindrom ist in die Kategorie des Basalzellenepithelioms einzuordnen. Eine Abstammung von den Schweißdrüsen läßt sich nicht beweisen, auch schlauchförmiger Bau gibt keinen Anhaltspunkt für eine solche Genese ab.

11. Unser Cylindrom besitzt die Eigentümlichkeit, nicht direkt aus der Epidermis abzustammen, sondern erst durch das Mittelglied des Trichoepithelioms.

12. Die Geschwulstgruppe, welche wir hier geschildert haben, gehört in das Gebiet der multiplen kongenital angelegten Geschwülste.

Literatur.

Bosellini, Über einen Fall von sogenanntem Adenoma sebaceum Pringle. (Symmetrischer Naevus des Gesichtes.) Monatsh. f. p. Dermatol. **51**. 1910. — Brooke, Epithelioma adenoides cysticum. Monatsh. f. p. Dermatol. **15**. 1892. — Burkhardt, Zur Kenntnis der gutartigen epithelialen Geschwülste der Haut und verwandter Gebilde. Beitr. z. klin. Chirurg. **69**. 1910. — Csillag, Beiträge zur Kenntnis des Epithelioma adenoides cysticum (Brooke). [Trichoepithelioma multiplex papulosum (Jarisch)]. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **80**. 1906. — Dohi, Lehrbuch **2**, 227. — Dorst u. Delbanco, Zur Anatomie der strichförmig angeordneten Geschwülste der Haut. (Acanthoma bzw. Epithelioma adenoides cysticum u. Adenoma sebaceum bzw. multiple umschriebene Talgdrüsenhypertrophie.) Monatsh. f. p. Dermatol. **33**. 1901. — Fick, Über die Endotheliome d. Autoren. Monatsh. f. p. Dermatol. **48**. 1909. — Fick, Erwiderung. Monatsh. f. p. Dermatol. **49**. 1910. — Fick, Über die Unbrauchbarkeit der Arbeitshypothese „Endotheliom". Dermatol. Wochenschr. **54**. 1912. — Frieboes, Beitrag zur Klinik und Histopathologie der gutartigen Hautepitheliome. 1912, Berlin, Karger. — Frieboes, Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten. 1921. — Gassmann, Fünf Fälle von Naevi cystoepitheliomatosi disseminati. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **58**. 1901. — Gavazzeni, Talgdrüsenhypertrophie und Epitheliom. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **92**. 1908. — Haslund, P., Multiple Endotheliome der Kopfhaut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **82**. 1906. — Hedinger, Gutartiges Epitheliom der behaarten Kopfhaut (sog. Adenoma sebaceum). Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **21**. 1910. — Jarisch, Zur Lehre von den Hautgeschwülsten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **28**. 1894. — Julius-

berg, Lymphangioendothelioma cutis abdominis. Beitrag zur Kenntnis der Epitheliome der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **89**. 1908. — Juliusberg, Zur Enthodeliomfrage. Bemerkungen zu der Arbeit von J. Fick: Über die Endotheliome der Autoren. Monatsh. f. p. Dermatol. **49**. 1910. — Kaufmann-Wolf, Marie, Klinische u. histol. Beobachtungen bei Hautmetastasen im Anschluß an Carcinome innerer Organe. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **114**. 1913. — Kothe, Zur Lehre von den Talgdrüsengeschwülsten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **68**. 1903. — Kreibich, Ein Fall von Adenoma folliculare cutis papilliferum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **70**. 1904. — Krompecher, Zur Histogenese u. Morphologie der Mischgeschwülste der Haut sowie der Speichel- u. Schleimdrüsen. Beitr. z. path. Anat. (Ziegler) **44**. 1908. — Krompecher, Über die Beziehungen zwischen Epithel u. Bindegewebe bei den Mischgeschwülsten der Haut u. der Speicheldrüsen u. über das Entstehen der Carcinosarkome. Beitr. z. path. Anat. **44**. 1908. — Krompecher, Zur Kenntnis der Geschwülste u. Hypertrophien der Schweißdrüsen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **126**. H. 3. — Krompecher, Schlußwort zu den Bemerkungen Rickers. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**. H. 1. — Kyrle, Beitrag zur Frage der Basalzellengeschwülste der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**. 1916. — Murakami, Zur Kenntnis der verkalkten Epitheliome. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **109**. 1911. — Pick, Walter, Über das Epithelioma adenoides cysticum (Brooke) und seine Beziehung zum Adenom der Talgdrüse. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **58**. 1901. — Pinkus, Felix, Haut u. Geschlechtskrankheiten 1910. — Polland, Über Cylindroma epitheliale. Monatsh. f. p. Dermatol. **43**. 1906. — Pringle, Über einen Fall von kongenitalem Adenoma sebaceum. Monatsh. f. p. Dermatol. **10**. 1890. — Reitmann, K., Zur Kenntnis der Talgdrüsen u. der von ihnen ausgehenden Wucherungs- u. Neubildungsprozesse. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **99**. 1910. — Ribbert, Geschwulstlehre. — Ribbert, Lehrbuch d. allg. Pathol. u. d. pathol. Anatomie. 7. Auflage 1920. — Ricker u. Schwalb, Die Geschwülste der Hautdrüsen. 1914. — Ricker, Bemerkungen zu der Abhandlung E. Krompechers: „Zur Kenntnis der Geschwülste u. Hypertrophien der Schweißdrüsen.“ Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **128**. 1921. — Ricker, Ein letztes Wort gegen Krompechers Ableitung von Schweißdrüsengeschwülsten von der fertigen Epidermis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**. H. 1. — Rothe, Über Syringome. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**. 1911. — Schidachi, Experimentelle Erzeugung von Hydrocystomen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **83**. 1907. — Schopper, Epithelioma adenoides cysticum (Brooke). Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **98**. 1909. — Spiegler, Über Endotheliome der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **50**. 1899. — Thimm, Hypertrophie u. multiple Cystadenome d. Schweißdrüsenknäuel. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **69**. 1904. — Unna, Histopathologie d. Hautkrankheiten. 1894. — Vörner, Über eine Mischgeschwulst der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **79**. 1906. — Winkler, Beiträge zur Kenntnis der benignen Tumoren d. Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**. 1903. — Wolters, Epithelioma adenoides cysticum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **56**. 190. — Wolters, Über einen Fall von Naevus epitheliomatosus sebaceus capitis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **101**. 1910.



(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Kiel [Direktor: Prof. Dr. *Klingmüller*].)

Ist das nach den ersten Quecksilber- bzw. Salvarsangaben auftretende Fieber als rein spezifisch anzusehen? II. Teil.

Von

Dr. med. **Gerhard Aßmann,**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 1. Februar 1922.)

Die bereits (Arch. f. Derm. **135**) veröffentlichten Untersuchungen über Temperatursteigerungen und das dabei auftretende Blutbild nach Altsalvarsangaben haben wir auch auf Neo-, Natrium- und Silbersalvarsan ausgedehnt. Die Versuchsanordnung ist genau die gleiche, wie früher angegeben.

1. 20 Nichtluetiker (neg. Anamnese, neg. klinischer Befund, neg. Serodiagnose) haben 2 mal 0,45 Natrium-Salvarsan, gelöst in 20 ccm Aqu. dest., in dreitägigen Zwischenräumen erhalten und folgende Temperatursteigerung gezeigt:

Kein Temperaturanstieg: 5 Fälle = 25%.

Nur nach der ersten Einspritzung: Bis 37,5 3 Fälle = 15%, bis 38,5 1 Fall = 5% und über 38,5 kein Fall.

Nur nach der zweiten Einspritzung: kein Fall.

Nach beiden Einspritzungen: Bis 37,5 7 Fälle = 35%, bis 38,5 4 Fälle = 20%, über 38,5 kein Fall.

2. 20 Luetiker mit Frühsymptomen (klinisch und serologisch gesicherter Diagnose) haben zweimal dieselbe Dosis Natrium-Salvarsan, wie unter 1, erhalten.

Kein Temperaturanstieg: 3 Fälle = 15%.

Nur nach der ersten Einspritzung: Bis 37,5 —, bis 38,5 2 Fälle = 10%, über 38,5 1 Fall = 5%.

Nur nach der zweiten Einspritzung: kein Fall.

Nach beiden Einspritzungen: Bis 37,5 6 Fälle = 30%, bis 38,5 4 Fälle = 20%, über 38,5 4 Fälle = 20%. (Höchstfall 38,8°.)

3. 20 Nichtluetiker haben zweimal 0,45 Neosalvarsan, gelöst in 20 ccm Aqu. dest., unter den gleichen Bedingungen, wie unter 1, erhalten.

Kein Temperaturanstieg: 4 Fälle = 20%.

Nur nach der ersten Einspritzung: Bis 37,5 3 Fälle = 15%, bis 38,5 2 Fälle = 10%, über 38,5 kein Fall.

Nur nach der zweiten Einspritzung: kein Fall.

Nach beiden Einspritzungen: Bis 37,5 5 Fälle = 25%, bis 38,5 4 Fälle = 20%, über 38,5 2 Fälle = 10%.

4. 20 Luetiker haben zweimal 0,45 Neosalvarsan, wie unter 3, erhalten.

Kein Temperaturanstieg: 2 Fälle = 10%.



Nur nach der ersten Einspritzung: Bis 37,5 —, bis 38,5 2 Fälle = 10%, über 38,5 2 Fälle = 10%.

Nur nach der zweiten Einspritzung: kein Fall.

Nach beiden Einspritzungen: Bis 37,5 2 Fälle = 10%, bis 38,5 5 Fälle = 25%, über 38,5 7 Fälle = 35%.

5. 20 Nichtluetiker haben zweimal 0,2 Silbersalvarsan, gelöst in 20 ccm Aqu. dest., in dreitägigen Zwischenräumen erhalten.

Kein Temperaturanstieg: 3 Fälle = 15%.

Nur nach der ersten Einspritzung: Bis 37,5 —, bis 38,5 3 Fälle = 15%, über 38,5 kein Fall.

Nur nach der zweiten Einspritzung: Bis 37,5 1 Fall = 5%, bis 38,5 —, über 38,5 —.

Nach beiden Einspritzungen: Bis 37,5 5 Fälle = 25%, bis 38,5 4 Fälle = 20%, über 38,5 4 Fälle = 20%.

6. 20 Luetiker mit Frühsymptomen haben zweimal 0,2 Silbersalvarsan wie unter 5. erhalten.

Kein Temperaturanstieg: 1 Fall = 5%.

Nur nach der ersten Einspritzung: Bis 37,5 —, bis 38,5 —, über 38,5 3 Fälle = 15%.

Nur nach der zweiten Einspritzung: Kein Fall.

Nach beiden Einspritzungen: Bis 37,5 2 Fälle = 10%, bis 38,5 6 Fälle = 30%, über 38,5 8 Fälle = 40%. (Höchstfall 40°).

Auffallend ist bei diesen Ergebnissen die geringe Zahl der Fälle, die überhaupt keinen Temperaturanstieg gezeigt haben. Eine Erklärung liegt vielleicht darin, daß alle Fiebersteigerungen über 37° genau verzeichnet und in Rechnung gezogen worden sind. Ferner ergibt sich, daß der größte Teil auch aller Nichtluetiker nach Injektion der drei genannten Salvarsanpräparate Temperaturerhöhung aufweist, und zwar nach der ersten wie nach der zweiten Injektion in gleicher Weise. Auch hier ließ sich, wie beim Altsalvarsan, eine Beziehung zwischen dem Grade der histologischen Veränderungen, dem Zellzerfall, und der Temperaturerhöhung bei Nichtluetikern nicht finden. Der höchste Prozentsatz von völlig fieberfreien Fällen findet sich nach Natriumsalvarsan sowohl bei Luetikern als bei Nichtluetikern. Den höchsten Prozentsatz von Temperatursteigerungen über 38,5° weisen beide Gruppen der mit Silbersalvarsan behandelten Fälle auf. Ob hierbei das Silber als pyrogene Komponente mitspricht, möchte ich unentschieden lassen.

Betrachten wir nun, welche Wirkung die drei Salvarsanpräparate auf die zelligen Bestandteile des Blutes ausüben. Hierzu sind, wie vorher nach den Altsalvarsangaben, 2stündlich die Blutbilder und der Hämoglobingehalt festgestellt worden.

1. Bei Nichtluetikern zeigt sich nach allen drei Salvarsanpräparaten eine Abnahme des Hämoglobingehaltes, und zwar frühestens 1 Stunde, spätestens 5 Stunden nach der Einspritzung. Sie trat auf bei 30% der mit Natrium-, bei 50% der mit Neo- und 40% der mit Silbersalvarsan behandelten Fälle. Der Hämoglobingehalt nahm im Höchstfalle nach Natrium- um 5%, nach Neo- um 25%, nach Silbersalvarsan um 15%



ab. Nach 24 Stunden waren die alten Werte wieder da, bzw. bei 10% der Neo- und 5% der Silbersalvarsanfälle eine Steigerung bis zu 10%. Die Erythrocytenzahlen fallen zunächst deutlich ab und steigen allmählich an bis zur Normalen bzw. über diese hinaus um 700 000 im Höchstfall bei einem Silbersalvarsanfall.

Die Gesamtzahl der Leukocyten geht mit Ausnahme von 4 Natriumsalvarsanfällen innerhalb 2 Stunden nach der Einspritzung zurück, und zwar wenigstens um 1200 bei einem Natrium- und höchstens um 5000 bei einem Neosalvarsanfall. Die größte Leukocytenzahlabnahme zeigen die Neosalvarsanfälle. Nach 4—6 Stunden erfolgt ein Anstieg, der bei 2% der Natrium-, bei 15% der Neo- und bei 10% der Silbersalvarsanfälle die Ausgangswerte übersteigt, und zwar zeigt die Höchstzahl ein Neosalvarsanfall mit einer Vermehrung um 5500.

2. Bei Luetikern mit Frühsymptomen (mit klinisch und serologisch gesicherter Diagnose) zeigt sich gleichfalls nach allen 3 Salvarsanpräparaten eine Abnahme des Hämoglobingehaltes frühestens nach einer, spätestens nach 4 Stunden. Sie trat bei 35% der mit Natrium-, bei 65% der mit Neo- und bei 50% der mit Silbersalvarsan behandelten Fälle ein. Der Hämoglobingehalt nahm im Höchstfalle nach Natrium- um 5%, nach Neo- um 30%, nach Silbersalvarsan um 20% ab. Nach 24 Stunden kehren die alten Werte wieder und nach 48 Stunden ist bei 10% der Neo- und bei 5% der Silbersalvarsanfälle eine Steigerung bis zu 10% nachweisbar, sie fehlt bei den Natriumsalvarsanfällen. Parallel mit diesen Befunden gehen die Erythrocytenzahlen, die eine Vermehrung im Höchstfalle um 1 950 000 nach Neosalvarsan aufwiesen.

Die Gesamtleukocytenzahl geht bei allen Fällen innerhalb einer Stunde zurück, und zwar wenigstens um 900 nach Natrium- und höchstens um 6000 nach Neosalvarsan. Nach 2—4 Stunden erfolgt ein Anstieg, der bei allen Fällen die Ausgangswerte übersteigt, und zwar höchstens um 150 000 nach Neosalvarsan. Nach 48 Stunden ist die Leukocytose noch nicht ganz geschwunden und übersteigt im Höchstfalle den Ausgangswert um 4500 nach Neosalvarsan.

Sowohl bei Luetikern wie bei Nichtluetikern steigen nach allen 3 Präparaten die Werte für die neutrophilen Polymorphkernigen, während die Lymphocytenzahlen entsprechend abfallen. Die Zahl der übrigen Leukocyten ändert sich nicht; pathologische Zellelemente sind nirgends zu finden. Eine Beziehung zwischen Erythrocytenabnahme und Leukocytenzahl läßt sich nach keinem Präparat feststellen, ebenso kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Blutbildsänderung und Temperaturanstieg. Von allen drei Salvarsanpräparaten hat den höchsten Prozentsatz der Veränderungen und zugleich die größten und langdauerndsten das Neosalvarsan hervorgerufen, den niedrigsten Prozentsatz und die geringsten Veränderungen das Natriumsalvarsan. Vielleicht lassen sich





hieraus auf die verschiedene Giftigkeit der drei Präparate gewisse Schlüsse ziehen. Auffallend ist es auch, daß die höchsten Temperatursteigerungen nach Silbersalvarsan, die größten Blutbildsveränderungen dagegen nach Neosalvarsan auftreten.

Wenn wir unsere bereits veröffentlichten Erfahrungen mit Altsalvarsan zum Vergleich heranziehen, so ergibt sich zusammenfassend folgendes:

1. 0,45 Natriumsalvarsan, gelöst in 20 ccm Aqu. dest., ruft bei Nichtluetikern in 75% der Fälle Temperatursteigerungen hervor, die in 20% hiervon im Höchstfall 38,5° betragen.

2. 0,45 Natriumsalvarsan, gelöst wie oben, ruft bei Luetikern mit Frühsymptomen in 85% der Fälle Temperatursteigerungen hervor, die in 20% hiervon über 38,5 steigen. (Höchstfall 38,8°.)

3. 0,45 Neosalvarsan, gelöst wie oben, erzeugt bei Nichtluetikern in 80% der Fälle Temperaturerhöhungen, die in 10% hiervon über 38,5° betragen.

4. 0,45 Neosalvarsan, gelöst wie oben, erzeugt bei Luetikern mit Frühsymptomen in 80% der Fälle Temperatursteigerung, die in 35% hiervon über 38,5° betragen.

5. 0,2 Silbersalvarsan, gelöst wie oben, löst bei Nichtluetikern in 85% der Fälle Temperatursteigerungen aus, die in 20% hiervon über 38,5° steigen.

6. 0,2 Silbersalvarsan, gelöst wie oben, bringt bei Luetikern in 95% der Fälle Temperatursteigerungen hervor, die in 40% hiervon über 38,5° betragen. (Höchstfall 40°.)

7. Von den oben angeführten Salvarsanpräparaten und dem Altsalvarsan in alkalischer Lösung ruft bei Nichtluetikern wie bei Luetikern das Silbersalvarsan im größten Prozentsatz der Fälle Temperatursteigerungen hervor, die zugleich auch den höchsten Grad erreichen, im geringsten Prozentsatz der Fälle das Natriumsalvarsan.

8. Bei Nichtluetikern treten nach allen drei Salvarsanpräparaten folgende Blutbildsänderungen auf:

a) eine vorübergehende Hämolyse, gekennzeichnet durch Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl, und zwar nach Natrium in 30%, nach Neo- in 50%, nach Silbersalvarsan in 40% der Fälle; in einzelnen Fällen folgt eine Erhöhung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes bis zu 10%;

b) eine kurzdauernde Leukocytenabnahme fast in allen Fällen unmittelbar nach der Einspritzung, die nach Natriumsalvarsan am geringsten ist bzw. ganz fehlt und nach Neosalvarsan am höchsten; ferner ein darauf folgender Leukocytenanstieg, der bei 2% der Natrium-, bei 15% der Neo-, bei 10% der Silbersalvarsananfälle die Ausgangswerte übersteigt und überall auf einer Zunahme der neutrophilen Polymorphkernigen mit entsprechendem Sinken der Lymphocyten beruht.

9. Bei Luetikern mit Frühsymptomen treten nach den genannten drei Salvarsanpräparaten folgende Blutbildsänderungen auf:

a) eine kurzdauernde Hämolyse, wie oben, und zwar nach Natrium- in 35%, nach Neo- in 65%, nach Silbersalvarsan in 50% der Fälle; in 10% der Neo- und in 5% der Silbersalvarsanfälle steigt der Hämoglobingehalt über die Ausgangswerte bis zu 10%;

b) eine kurzdauernde Leukocytenabnahme, die nach Natriumsalvarsan am geringsten und nach Neosalvarsan am größten ist. Darauf nach allen drei Präparaten ein Leukocytenanstieg, der am höchsten nach Neosalvarsan ist und auf einer Zunahme der neutrophilen Polymorphkernigen mit entsprechendem Sinken der Lymphocyten beruht.

10. Die größten Blutbildsänderungen verursacht das Neosalvarsan, die geringsten das Natriumsalvarsan bei Nichtluetikern und bei Luetikern.

11. Zwischen Blutbildsänderungen und Temperaturanstieg läßt sich keine Beziehung finden, da erstere nach Neo-, letzterer nach Silbersalvarsan am größten ist.

12. Die Hämolyse ist nach allen drei Präparaten durch das Salvarsan hervorgerufen, da sie bei Nichtluetikern und bei Luetikern in gleicher Weise und fast in gleichem Prozentsatz auftritt.

13. Die Leukocytose bei Frühlues ist nach allen drei Salvarsanpräparaten durch das Salvarsan und einen Faktor des luetischen Prozesses erzeugt, da nach den drei verschiedenen Salvarsangaben der Leukocytenanstieg bei Nichtluetikern auch mit starken Zellzerfallserscheinungen bedeutend geringer ist als bei Luetikern mit Frühsymptomen und in einem geringeren Prozentsatz auftritt.



Quecksilbertoleranz und -elimination bei der Luestherapie.

Von

Dr. Georg Gjorgjevič,

Chef der Ambulanz für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Belgrad.

(Eingegangen am 4. Februar 1922.)

Das Quecksilber wird bei der Luestherapie hauptsächlich als gelöstes oder als suspendiertes Präparat angewendet. Die Wirkung dieser Präparate ist infolge ihrer verschiedenen Wirkungsdauer eine verschiedene. Das suspendierte Präparat wird als Depot abgelagert, langsamer ausgeschieden und wirkt dadurch länger, während das gelöste Präparat rascher ausgeschieden wird und so zu kürzerer Wirkung kommt. Deswegen werden die Zeitabschnitte zwischen je zwei Injektionen auch verschieden gewählt. Das gelöste Präparat wird täglich injiziert, während das suspendierte in größeren Intervallen verabreicht wird.

Bei meinen Untersuchungen benützte ich immer Hydrarg. salicyl. 10% suspendiert in Ol. vasel. oder in Paraffin. liquid. Lege artis wird davon jeden 5. bis 6. Tag 1 ccm oder jeden 2. bis 3. Tag $^1/_2$ ccm gegeben. Unter Beachtung aller Vorschriften, die Absceßbildung und Embolie vermeiden lassen, wurde hauptsächlich in den äußeren oberen Quadranten der Glutealgegend injiziert. Ich möchte gleich bemerken, daß der Harn ständig auf Albumen untersucht wurde, um eine Schädigung der Nieren rechtzeitig zu erkennen.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf einen Zeitraum von $2^1/_2$ Jahren, den ich in drei Etappen teilen will. 1. Die Zeit, wo die Bestimmung des Intervalls zwischen den Injektionen ganz dem Patienten überlassen wurde. (Mitte 1919 bis Ende Juli 1920.) 2. Die Zeit der systematischen Beobachtung, wo die Intervalle von mir bestimmt wurden. (August, September 1920 im Militärspitale Nisch.) 3. Die Zeit, wo die Ausscheidung des Hg durch die Nieren genau gemessen wurde. (Ab Oktober 1920.)

An der Hand mehrerer Krankengeschichten habe ich über die Ergebnisse meiner Untersuchung in einem Vortrage auf der Jahresversammlung jugoslav. Ärzte in Agram Anfang September 1920 berichtet und diesen Bericht in einer Broschüre „Syphilis und ihre Behandlung" erscheinen lassen. Aus technischen Gründen ist es nicht möglich, hier alle Krankengeschichten anzuführen, so daß ich nur die Ergebnisse mitteilen kann.



1. Im Laufe eines Jahres hatte ich in der Ambulanz für Haut- und Geschlechtskranke in Belgrad Gelegenheit, mehrere hundert Luesfälle zu behandeln. Da beobachtete ich, daß einige Patienten die Injektion ohne alle Beschwerden vertrugen. In der Annahme, daß es sich hier um eine rasche Ausscheidung des Hg handelt und daher eine Kumulativwirkung nicht zu befürchten war, überließ ich die Bestimmung des Intervalles den Patienten. Einige verlangten die Injektion bereits jeden 2. Tag, andere wieder einen 2—3tägigen Zwischenraum. Dabei hatte keiner der Patienten Schmerzen oder sonstige Beschwerden. Niemals fand ich Albumen im Harn und nur selten kam eine Gingivitis oder Stomatitis vor. Es ist nicht Zweck der Arbeit, einen Vergleich zwischen reiner Hg-Behandlung und einer kombinierten Kur mit Neo-Salvarsan anzustellen. Die reine Hg-Kur wurde nur deshalb durchgeführt, weil uns kein Neo-Salvarsan zur Verfügung stand. Es gelang, einige Fälle mit positiver WaR negativ zu machen, während andere wieder trotz großer Mengen Hg positiv blieben. Das Hg wurde in den meisten Fällen in weit größerer Menge, als der Maximaldosis entspricht, gegeben und trotzdem trat keine Störung auf. Wie weit die Toleranz des Organismus für das Hg geht, konnte ich in der folgenden Zeit besonders gut beobachten.

2. Als Leiter der venerischen Abteilung des Militärspitals in Nisch hatte ich Gelegenheit zu beobachten, wieviel Injektionen die Patienten ohne Pause, d. h. täglich 1 ccm verabreicht, vertrugen, welche Wirkung diese forcierte Behandlung auf die luetischen Erscheinungen und die WaR. hatten und welches die ersten Zeichen einer Hg-Intoxikation sind. Außerdem konnte ich meine Beobachtungen auch im Zivilspitale in Nisch machen. Mir standen 95 Fälle zur Verfügung, von denen ich 35 im Militärspital vom 6. VIII. bis 7. X. 1920 und 60 im Zivilspital, davon 31 Männer und 29 Frauen, vom 15. IX. bis 7. X. 1920 behandelte. Die Frauen konnten also nur kürzere Zeit beobachtet werden, woraus sich auch das geringere Maximum von Hg bei denselben erklärt. Ein besonderer Mangel war es, daß die WaR. aus technischen Gründen nicht immer gemacht werden konnte. Da auch kein Neo-Salvarsan zu bekommen war, mußten wieder reine Hg-Kuren durchgeführt werden.

Bei den Männern wurden nun als Maximum in 58 Tagen 26 Hg-Injektionen gegeben, bei den Frauen 18 in 23 Tagen. Die Frauen vertrugen durchschnittlich in kürzerer Zeit mehr Injektionen als die Männer. Sie bekamen in 23 Tagen 15—18 Injektionen, während die Männer in 25—31 Tagen 13—15 Injektionen erhielten. Durchschnittlich entfallen bei den Männern 15—18 Injektionen auf 42 Tage, also 19 Tage mehr als bei den Frauen. Besonders deutlich wird die größere Toleranz der Frauen für das Hg, wenn man die Länge der Serien un-



unterbrochener Hg-Injektionen vergleicht. Die längste Serie erreichte unter den Männern ein Mann mit 7 Injektionen, während von den Frauen je eine 7, 8 bzw. 9 und drei Frauen 10 Injektionen ohne Intervall vertrugen. Dabei vergesse man nicht, daß von den 95 Patienten nur 29 Frauen waren. Von den 95 Fällen konnte nur bei 25 die WaR. kontrolliert werden. Von ihnen wurden neun negativ, alle Männer, da ja bei den Frauen die Behandlung zu kurze Zeit gedauert hatte. Es ist daher nicht möglich, sich ein Urteil über die Wirkung der forcierten Injektionen auf die WaR. zu bilden. Alle Fälle bei denen die WaR. negativ wurde, betreffen solche Patienten, bei denen man die Injektionen nicht stark forcieren konnte. So waren bei einem Fall 20 Tage für 7 Injektionen nötig, die geringste Menge, nach der die WaR. negativ wurde und bei zwei anderen 41 bzw. 43 Tage bei 17 Injektionen, der größten Menge, die nötig war, um die WaR. negativ zu machen. Bei den Patienten, die positiv blieben, wurden 17 Injektionen in 49 Tagen, 15 Injektionen in 49 bzw. 54 Tagen und 22 Injektionen in 80 Tagen, bei den übrigen durchschnittlich 10—16 Injektionen in 13—20 Tagen gegeben. Es hat also weder eine absolut große Menge Hg in längerer Zeit, noch eine relativ große Menge in kurzer Zeit gegeben, einen Einfluß auf die WaR. gezeigt. Dagegen schwanden die luetischen Erscheinungen unter dem Einfluß dieser Therapie meist rasch: so z. B. bei der Frau D. R. Papulae erosivae labii und Oedema indurat. labii majoris nach einer Serie von 5 Injektionen, während sich die positive WaR. nicht änderte.

Allgemein ist man der Ansicht, daß eine Gingivitis oder Stomatitis als erstes Zeichen einer Intoxikation anzusehen sei. Trotz hoher Dosen Hg und selbst bei Fällen, die Serien von 10 Injektionen erhielten, konnten wir nur selten eine solche beobachten. Als Zeichen für eine beginnende Intoxikation möchte ich folgende Symptome anführen: Speichelfluß, besonders charakteristisch Aufstoßen, Brechreiz, der bis zum Erbrechen führen kann und Schmerzen in der Magengegend. Die forcierte Hg-Behandlung schädigte in meinen Fällen die Nieren nie, die Schmerzen an der Injektionsstelle sind ohne Belang. Da bereits einzelne Hg-Injektionen leichte Temperaturerhöhung bewirken, so ist es natürlich, daß eine Serie von Injektionen dies um so mehr tut, ohne daß dadurch der Organismus gefährdet wird. Die Harnabsonderung steigert sich im Lauf der Behandlung. Auf Grund der Beobachtung dieser 95 Fälle kam ich zur Überzeugung, daß mehrere Hg-Injektionen ohne Pause gegeben werden können, ohne daß der Organismus dadurch geschädigt wird, unter ihrer Einwirkung die luetischen Erscheinungen meist rasch schwinden, die WaR. negativ werden kann, oft aber trotz hoher Dosen und langer Serien positiv bleibt. Beschwerden von seiten des Magens sind als Beginn einer Intoxikation aufzufassen. Nach



meiner Abreise aus Nisch setzte Dr. *Komlik* die Behandlung im selben Sinne fort. Er beobachtete noch 43 Fälle, die zum größten Teil mit forcierter Hg-Kur kombiniert mit Neo-Salvarsan behandelt wurden. Von ihnen wurden 21 negativ, 9 blieben positiv und bei 13 konnte die WaR. nicht kontrolliert werden. Die längste Serie betrug 5 Injektionen, meist aber wurden nur je 2 Injektionen ohne Pause gegeben. Das Neo-Salvarsan wurde immer an dem der letzten Hg-Injektion folgenden Tage injiziert. Von den 21 Fällen, die negativ wurden, machten 19 eine kombinierte und 2 eine reine Hg-Kur durch.

Was die Zeit betrifft, die nötig war, um die WaR. negativ zu machen, wurde folgende Berechnung angestellt. Es wurden 9 Fälle, bei denen die Hg-Injektionen je zweimal und 9 Fälle, wo sie je viermal ohne Pausen gegeben wurden, ausgewählt, die einzelnen Hg- und Neo-Salvarsan-Injektionen in beiden Gruppen zusammengezählt und die Summe der Tage berechnet. In der ersten Gruppe kamen 133 Hg und 37 Neo-Salvarsan auf 444 Tage und in der zweiten Gruppe 160 Hg und 36 Neo-Salvarsan auf 408 Tage. Für den Fall berechnet, kommen also durchschnittlich in der ersten Gruppe 14,6 Hg und vier Neo-Salvarsan-Injektionen auf 49,3 Tage und bei der zweiten Gruppe 17,7 Hg- und vier Neo-Salvarsan-Injektionen auf 45,3 Tage. Bei Verlängerung der Serie braucht man also trotz größerer Mengen Hg nur kürzere Zeit, um die WaR. negativ zu machen. Daraus läßt sich auch berechnen, daß man bei einer Serie von 3 Injektionen für 16,1 Hg und vier Neo-Salvarsan 47,3 Tage braucht, um die WaR. negativ zu machen. Bei meinen Fällen mit reiner Hg-Behandlung finde ich, daß bei einer Serie von 2,5 Injektionen für 12,6 Hg-Injektionen, die durchschnittlich nötig waren, um die WaR. negativ zu machen, 31,4 Tage nötig sind. Man braucht demnach für 1 Hg-Injektion 2,4 Tage, während bei der kombinierten Behandlung 2,9 Tage, also um $^1/_2$ Tag mehr, gebraucht werden.

Von den 9 Fällen, die positiv blieben, wurden 8 kombiniert mit Neo-Salvarsan und 1 Fall nur mit Hg behandelt. Trotz starken Forcierens der Behandlung und hoher Dosen blieb die WaR. positiv.

Bei der Behandlung fiel es auf, daß manche Patienten, trotz sehr energischer Hg-Behandlung, weder in bezug auf die WaR., noch auf die luetischen Erscheinungen, eine Besserung aufwiesen, während bei anderen wieder eine geringe Menge Hg alle Erscheinungen zum Schwinden brachte. Dieses verschiedene Verhalten des Quecksilbers könnte man vielleicht nach genauer Untersuchung der Ausscheidung erklären, jedoch läßt schon die rein klinische Beobachtung gewisse Vermutungen zu.

Bei der reinen Hg-Behandlung kamen Fälle vor, wo trotz 40—50 Hg-Injektionen in verhältnismäßig kurzer Zeit gegeben, sich keine

günstige Wirkung einstellte, ja es ereignete sich sogar, daß während der Behandlung Rezidive auftraten. So bekam ein Patient, trotz energischer Hg-Behandlung auf der Höhe der Kur eine Iritis papulosa, ein anderer Gummen an den Beinen und einer nervöse Störungen, bei dem die Untersuchung des Liquor positive WaR. ergab. Diese Fälle lassen vermuten, daß das Hg hier seine Spezifität verliert. Um dem vorzubeugen, änderten wir die Behandlung dahin, daß wir durch eine Serie von 2—3 Hg-Injektionen eine Reaktion des Organismus hervorriefen und nach einer mehrtägigen Pause die Serie erst wiederholten. Neo-Salvarsan wurde an dem der letzten Injektion folgenden Tage injiziert, in der Meinung, daß es auf den Organismus, der sich durch die Hg-Injektion in einem Zustand leichter Intoxikation befand, lebhafter wirken könnte. Werden die Intervalle zwischen den Hg-Injektionen zu kurz gewählt, gewöhnt sich wahrscheinlich der Organismus an das Quecksilber und dadurch wird es wirkungslos. Bekanntlich rufen gerade die ersten Hg-Injektionen eine Reaktion hervor und es tritt dann ein rasches Schwinden der luetischen Erscheinungen und ein Umschlagen der WaR. ein, während die späteren Injektionen weniger Wirkung haben. In diesem Zustande der Reaktion des Organismus ist das Hg wirksamer als sonst. Deshalb wurde eine Pause von 2—3 Tagen, unter Umständen auch länger, gemacht, jedoch nicht zu lange, um eine Vermehrung der Spirochäten oder Rezidiven zu verhindern. Das Hg als solches verliert seine Spezifität den Spirochäten gegenüber nicht, da ja eine Änderung der Applikationsweise, sei es durch Einschaltung von Pausen oder umgekehrt, durch Verlängerung der Serien, eine Reaktion des Organismus bewirkt und die Wirkung des Hg auf die luetischen Erscheinungen sofort wieder verstärkt wird. Jedenfalls handelt es sich hier um eine Veränderung im Organismus, nicht aber um eine der Spirochäten. So ging bei einem Patienten mit ulcero-gummösen Veränderungen am Penis die Ulceration weiter, trotzdem er nach der üblichen Art mit Hg und hohen Dosen Neo-Salvarsan behandelt wurde und erst nach Einsetzen der forcierten Injektionen gingen die Erscheinungen zurück. Die Gummen heilten restlos aus. In diesem Falle schien das Hg anfangs unwirksam zu sein und gewann erst nach Änderung der Applikationsweise seine Wirksamkeit wieder. Die Behandlung mußte wegen einer Gingivitis und einer zufällig dazugekommenen Pneumonie unterbrochen werden. Innerhalb eines Jahres bekam er dann noch einige Hg-Injektionen und ist bisher erscheinungsfrei geblieben. So gelingt es, trotz der Toleranz des Organismus dem Hg gegenüber, durch Einschalten von 2—3tägigen Pausen, zwischen je zwei Serien von 2—3 Injektionen dessen Angewöhnung an das Quecksilber zu vermeiden. Die Frage, wie das Hg wirkt, ob spirillotrop oder durch eine Änderung im Organismus, kann

nicht sicher beantwortet werden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine unmittelbare Einwirkung auf die Spirochäten. Durch diese Annahme läßt sich das rasche Schwinden ausgedehnter krankhafter Veränderungen leichter erklären, da der Organismus ohne Mithilfe eines ätiotropen Mittels kaum imstande ist, so schwere pathologische Veränderungen in so kurzer Zeit zur Ausheilung zu bringen.

3. Bei den Fällen, wo es bei großen Mengen Hg zu keiner Intoxikation kommt, kann man vermuten, daß das Hg, ohne gewirkt zu haben, auf dem kürzesten Wege wieder ausgeschieden wird. Dort aber, wo bereits kleine Mengen eine Intoxikation hervorrufen, kann man sich vorstellen, daß die geringe Menge Hg auf alle Spirochäten und auch auf den Organismus toxisch wirkt, wegen seiner Verbreitung im ganzen Körper, nicht nur durch den Harn, sondern auch durch den Speichel, Schweiß und Stuhl ausgeschieden wird. Über die Wirkung des Hg auf die Spirochäten kann man sich folgende zwei Möglichkeiten vorstellen: Entweder wirkt das reine Hg sofort auf alle Spirochäten im Organismus und wird auf allen Wegen ausgeschieden, oder aber bilden sich im Hg-Depot chemische Verbindungen, welche mit den Spirochäten in Kontakt treten und es wird erst ausgeschieden, bis seine spezifische Wirkung nicht mehr nötig ist. Die Ausscheidung wird hier eine langsame und langdauernde sein.

Für die chemische Untersuchung wurde der Harn von 24 Stunden gesammelt, durch 4—5 Tage täglich und dann jeden 2. Tag. Es wurden Patienten beobachtet, wo das Hg sehr gut und rasch wirkte, solche, wo es scheinbar keine Wirkung hatte und dann wurden 4 Fälle derart untersucht, daß die Hg-Ausscheidung erst nach einer, dann nach einer Serie von 3 Hg-Injektionen und schließlich nach einer Serie von drei Hg-Injektionen kombiniert mit einer intravenösen Einverleibung von Colli-Vaccine geprüft wurde. Die Untersuchung wurde im staatschemischen Laboratorium auf elektrolytischem Wege von Dr. *Sinisa Djaja* ausgeführt. Injiziert wurde jedesmal 1 ccm einer 10 proz. Hg-Suspension.

Man konnte feststellen, daß im Harn von Patienten, die bereits vor 3 Monaten die letzte Hg-Injektion erhalten hatten, immer noch Quecksilber nachzuweisen war. Nach der ersten Injektion konnte weder eine Steigerung der Ausscheidung von Hg, noch eine Vermehrung des Harnes nachgewiesen werden. Nach 5—6 Tagen wurde eine Serie von 3 Injektionen gegeben. Die Harnmenge sank auf 1 Tag, wahrscheinlich infolge des Fiebers und der erhöhten Transsudation und erreichte am nächsten Tag wieder den normalen Wert. Nach der zweiten Injektion stieg die Ausscheidung des Hg, wurde nach der dritten stark herabgesetzt und nahm dann immer mehr ab. Die Abnahme war nicht eine regelmäßige, es wurde an irgendeinem Tage,



ohne daß der Patient eine neue Injektion erhalten hätte, eine bedeutende Steigerung der Ausscheidung bemerkt, die dann allmählich wieder abnahm. Nach einer Pause von 10 Tagen, wo die Elimination bereits sehr gering war, wurde wieder eine Serie von 3 Hg-Injektionen und mit der letzten zugleich eine intravenöse Injektion von *Paltaufs* Coli-Vaccine gegeben. Trotz des hohen Fiebers sank hier die Harnmenge nicht, vielleicht deshalb, weil die Wirkung des Hg durch das Fieber gesteigert wird und die leichte Hg-Intoxikation eine Polyurie zur Folge hat, die allerdings nur einen Tag andauert. Nach der zweiten Injektion stieg die Hg-Elimination, wurde nach der dritten wieder geringer und nahm dann allmählich ab. Man erkennt daraus, daß weder die forcierte Hg-Behandlung, noch die forcierten Hg-Injektionen kombiniert mit Fieber auf die Ausscheidung des Hg einen Einfluß haben. Durch die Reaktion des Organismus wird das Hg spezifisch wirksam und nur langsam ausgeschieden.

Man könnte denken, daß man aus der Ausscheidung auf die Wirksamkeit des Hg bei einem bestimmten Fall schließen könnte. Bei rascher Ausscheidung erwartet man, daß es wirkungslos sein wird, bei langsamer, daß es gut wirken wird. Tatsächlich hat es sich gezeigt, daß die Ausscheidung des Hg bei den Fällen, wo es gut gewirkt hat, eine sehr langsame, und dort, wo klinisch und serologisch keine Erfolge zu erzielen waren, eine rasche war. So zeigt ein Fall mit Laryngitis luetica und WaR. ++++, der nach einer Serie von 4 Injektionen sehr gute Erfolge zeigt, nach der 4. Hg-Injektion in 1320 ccm Harn nur 0,00013 Hg, während ein anderer Fall, wo die WaR. trotz intensiver Behandlung nicht negativ wurde, nach vier Hg-Injektionen in 1620 ccm Harn 0,023 Hg. Mit Sicherheit läßt sich aber die Frage nach der Beziehung zwischen Ausscheidung und Wirksamkeit des Hg noch nicht beantworten.

Im folgenden sollen die Ergebnisse der Beobachtungen kurz zusammengefaßt werden: Die Toleranz des Organismus für das Hg ist sehr groß. In den Fällen, wo der Organismus auf das Hg leicht reagiert, ist von der Hg-Behandlung eine gute Wirkung zu erwarten, eine leichte Intoxikation ist also als günstig zu bewerten; dort dagegen, wo die Reaktion ausbleibt, kann man mit einer günstigen Wirkung des Hg nicht rechnen. Bei der kombinierten Behandlung soll das Neo-Salvarsan an dem der letzten Hg-Injektion folgenden Tage gegeben werden. Die Ausscheidung des Hg durch die Nieren dauert Monate hindurch. Eine rasche Elimination birgt wohl keine Gefahr für die Nieren in sich, ist aber aller Wahrscheinlichkeit nach als ein Zeichen aufzufassen, daß das Hg in diesem Falle nicht wirksam sein wird.

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *G. Riehl*] und aus der III. medizinischen Universitätsklinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. *Chvostek*].)

Über Ikterus bei Lues.

Von

Dr. **Herbert Fuhs**, und Dr. **Oskar Weltmann**,

Assistent d. Univ.-Klinik f. Dermatologie. Assistent der III. Med. Univ.-Klinik.

(Eingegangen am 11. Februar 1922.)

Das vorübergehend gehäufte Auftreten von Ikterus bei Luetikern im Winter 1920/21 hat den Anlaß gegeben, der Frage näherzutreten, ob ein engerer Zusammenhang zwischen Gelbsucht und Syphilis sich in den Fällen des Zusammentreffens von Ikterus und Lues erweisen lasse, welcher Natur derselbe wäre, und ob die Möglichkeit besteht, klinisch einen rein syphilitischen Ikterus von anderen Formen der Gelbsucht bei Lues abzugrenzen. Der eine von uns hat bereits im Januar 1921 in der Wiener dermatol. Gesellschaft im Anschluß an die Vorstellung von zwei derartigen Fällen diese Frage kursorisch berührt. Seitdem wurden an beiden Kliniken an dem fortlaufenden Krankenmaterial systematische Untersuchungen nach dieser Richtung angestellt und auch ältere Krankengeschichten zur Klärung des Problems herangezogen.

In unseren Betrachtungskreis ziehen wir 28 Fälle von Ikterus und Lues, die dem Krankenmaterial der beiden Kliniken entnommen wurden. Von diesen 28 Fällen gehören 24 dem sekundären, 4 dem tertiären Stadium der Lues an. Wenn wir nun zunächst die 24 Fälle von Ikterus im Sekundärstadium der Lues auf ihren ursächlichen Zusammenhang mit der Lues sichten, so ergeben sich vier Gruppen:

1. Eine ursächliche Beziehung zwischen Lues und Ikterus ist mit Sicherheit anzunehmen in 7 Fällen;
2. abzulehnen in 1 Fall;
3. problematisch in 4 Fällen;
4. wahrscheinlich in 12 Fällen.

Wenn wir uns die Frage vorlegen, was uns dazu berechtigt, einen Ikterus als sicher syphilogen anzusprechen, so scheinen uns folgende Kriterien maßgebend zu sein: in erster Linie *das zeitliche Zusammentreffen der*



Gelbsucht mit manifesten luetischen Symptomen, ferner der *Einfluß der spezifischen Therapie* auf den Verlauf des Ikterus, evtl. auch der *Nachweis besonderer klinischer Eigenarten*, die uns die Unterscheidung dieser Form des Ikterus von andern nicht spezifischer Natur ermöglichen. Wenn wir von diesem Gesichtspunkt aus an die Betrachtung der Krankengeschichten unserer Patienten herantreten, so zeigt es sich, daß 7 Fälle, die klinisch einen scharf umrissenen Typus darstellen, diese Postulate restlos erfüllen, wie aus nachfolgenden, auszugsweise wiedergegebenen Daten zu entnehmen ist:

Fall 1. Helene Sch., 26 Jahre, E.-Pr. 2907.

Papulopustulöses Erstlingsexanthem vom Typus der Lues maligna. Wassermannreaktion: +++, Gravida mens. 7; unbehandelt; Auftreten des Ikterus zugleich mit Ausbruch des Exanthems; keine Magenbeschwerden; Magensaft: freie Salzsäure: 15, Ges.-Az.: 26; Duodenalsaft goldgelb, darin weder im Dunkelfeld noch im Giemsapräparat Spirochäten nachweisbar. Leberpunktion: keine Spirochäten im erhaltenen Blut, Impfung damit in den Kaninchenhoden ergibt ein negatives Resultat. Leber und Milz nicht vergrößert. Im Harn: Gallenfarbstoff: +, Urobilin: +; Stuhl immer normal gefärbt; Galaktoseversuch: 3,4 g (positiv); Temperatur normal. Auf spezifische Therapie (Hg, Salvarsan) rasches Abklingen des Ikterus und des Exanthems.

Diagnose: Icterus syphiliticus praecox.

Fall 2. Franz M., 23 Jahre, E.-Pr. 2597.

Infektion vor einem halben Jahr; mit makulopapulösem Exanthem in Wiener-Neustadt in Behandlung gestanden; 4 Salvarsan, 11 Hg.-Injektionen; derzeit frühsekundäres Rezidivexanthem, Wassermannreaktion: +++; Auftreten des Ikterus annähernd gleichzeitig mit den Hauterscheinungen, Magenerscheinungen bis auf geringe Appetenz fehlend. Magensaft: freie Salzsäure 6, Ges.-Az.: 55; Leber und Milz vergrößert. Harn: Bilirubin: +, Urobilin: +; Stuhl cholisch; Galaktoseversuch: negativ (0,56 g); Temperatur subfebril; Duodenalsaft normal gefärbt; Spirochäten nicht nachweisbar. Im Leberpunktat keine Spirochäten. Auf antiluetische Therapie (Hg. und Salvarsan) rasches Schwinden der Gelbsucht.

Diagnose: Icterus syphiliticus praecox.

Fall 3. Katharine M., 21 Jahre, E.-Pr. 2859.

November 1920 mit Erstlingsexanthem im Elisabethspital in Behandlung; 1 Salvarsan-, 8 Hg-Injektionen; Mitte Januar 1921 Rezidivexanthem und Ikterus; ersteres seit 10 Tagen, letzterer seit einer Woche, Wassermannreaktion: +++, Liquor: Globuline: +, Goldsol: +, sonst negativ; Magenbeschwerden gering; Leber leicht vergrößert, Milz nicht vergrößert; im Harn: Bilirubin: +, Urobilin: +, Stuhl normal gefärbt. Auf kombinierte Hg-Salvarsantherapie rasches Abklingen der Gelbsucht.

Diagnose: Icterus syphiliticus praecox.

Fall 4. Ludwig Sch., 22 Jahre, E.-Pr. 2449.

Infektion: September 1920 Sklerose, Wassermannreaktion: ++; 4 Ag-Salvarsan (0,10, 0,15, 0,15, 0,25), Pat. blieb der Behandlung fern. Dezember 1920 ausgebreitetes frühsekundäres Rezidivexanthem, Wassermannreaktion: +++; Liquor, bis auf Goldsol: +, negativ. Nach Angabe des Pat. trat gleichzeitig mit dem Hautausschlag Gelbsucht auf; Magenbeschwerden fehlen; Leber und Milz nicht vergrößert; Harn: Bilirubin: negativ, Urobilin: ++, Stuhl cholisch; rasches Abklingen des Ikterus auf spezifische Therapie.

Diagnose: Icterus syphiliticus praecox.



Fall 5. Elisabeth W., 20 Jahre, E.-Pr. 2844.

Maculopapulöses Erstlingsexanthem, angeblich seit 2 Wochen. Wassermannreaktion: +++, unbehandelt. Ikterus 2 Tage nach Eruption des Ausschlags; keine Magenbeschwerden, kein Hautjucken trotz starker Gelbfärbung; Leber und Milz nicht vergrößert; Harn: Bilirubin: negativ, Urobilin: ++; Stuhl: cholisch. Auf antiluetische Behandlung rasches Abklingen der Gelbsucht.

Diagnose: Icterus lueticus praecox.

Fall 6. Karl J., 22 Jahre, E.-Pr. 2530.

Infektion vor 7 Wochen; Sclerosis in phimosi, Scleradenitis ing. bil. mod., Wassermannreaktion: +++, Liquor: negativ; unbehandelt; seit 3 Tagen Ikterus, keine Magenbeschwerden; Leber und Milz nicht vergrößert; Harn: Bilirubin: negativ, Urobilin: ++; Stuhl cholisch. Auf spezifische Therapie (Hg, Salvarsan) rascher Rückgang des Ikterus.

Diagnose: Icterus syphiliticus praecox.

Fall 7. Ludmilla H., 43 Jahre.

Von luetischer Infektion weiß Pat. nichts, angeblich vor 2 Monaten von ungarischen Grenzsoldaten mißbraucht worden. Typisches Erstlingsexanthem, das angeblich vor 2 Monaten aufgetreten war. Wassermannreaktion: ++. Seit 10 Tagen Gelbsucht und Hautjucken. Keine stärkeren Magenbeschwerden; Leber vergrößert, Milz nicht vergrößert; im Harn Bilirubin: +, Urobilin: +++; Stuhl etwas heller; Sterkobilin immer positiv; subfebrile Temperaturen. Auf antiluetische Therapie Abklingen des Ikterus innerhalb 2 Wochen.

Diagnose: Icterus lueticus praecox.

Wir sahen bei 7 unserer Patienten den *Ikterus gleichzeitig oder unmittelbar nach der Eruption des Erstlingsexanthems bzw. eines Frührezidivs* auftreten. Nur in einem Falle (6) finden wir die Gelbsucht bereits 7 Wochen nach der Infektion bei stark positiver Wassermannreaktion und noch fehlendem Exanthem (atypischer Ikterus *Werner*). Letzterer Befund reiht sich ungezwungen den 6 anderen Fällen an, wenn man bedenkt, daß bereits in der zweiten Inkubationsperiode bei Lues Virus im Blut kreist. [Positiver Impfversuch bei Affen (*E. Hoffmann*) bei Kaninchen (*Arzt* und *Kerl*)]. Es kann daher der Ikterus, als erstes Symptom der erfolgten Generalisation der Syphilis gelten (*Michael*).

Bei sämtlichen Patienten finden wir *nach Einsetzen einer kombinierten Hg-Salvarsanbehandlung ein rasches Abklingen der Gelbsucht*. In intern klinischer Beziehung bieten die Fälle folgende Eigenarten dar: Bis auf einen Fall (2) mit herabgesetzter Appetenz *fehlen gastrointestinale Symptome*. Über Hautjucken wurde nur in einem Falle (7) geklagt. *Verschlußerscheinungen sind während der ganzen Beobachtungszeit nicht nachzuweisen*. Interessanterweise fehlt das Bilirubin bei drei Fällen (4—6) im Harn trotz ziemlich intensivem Ikterus. Die Leber- und Milzvergrößerung ist inkonstant. Der in 2 Fällen (1 und 2) gewonnene Duodenalsaft zeigt normale goldgelbe Färbung.

Auf Grund des Dargelegten halten wir uns für berechtigt, diese Typen als Icterus syphiliticus praecox (*Lasch* und *Werner*) anzusprechen, der in der Literatur eine reiche Bearbeitung erfahren hat.



Tachau sowie *Herxheimer* und *Gerlach* haben sich in letzter Zeit eingehend mit dem Icterus lueticus praecox beschäftigt. Nach diesen Autoren lassen sich zwei Formen unterscheiden: Eine gutartige und eine schwer verlaufende mit Ausgang in akute gelbe Leberatrophie. Wir haben bei unserem Material nur den benignen Typus angetroffen, was darin seine Erklärung finden dürfte, daß dieser nach den Angaben von *Lasch*, *Moxter*, *Huber* u. a. weit häufiger ist als der zumeist tödlich verlaufende maligne. Nach *Werner*, *Engel-Reimers*, *Friedmann* u. a. tritt er bei Frühsyphilis in 0,37—3% der Fälle auf. Wenn wir uns auf das Material der dermato-syphilidologischen Klinik stützen, ergibt sich ein Mittelwert von 1,5%. Über die Genese dieses Icterus lueticus praecox sind die in der Literatur niedergelegten Ansichten zum Teile noch recht divergierend. Während *Lanceraux*, *Cornil*, *Otto*, *Engel-Reimers* u. a. in einer Schwellung der portalen Lymphdrüsen die Ursache sehen, vermuten sie *Senator*, *Gubler*, *Aschner* u. a. hauptsächlich in einem Exanthem der Gallenwege. Katarrhe des Intestinaltraktes bzw. Syphilide des Magen-Darms werden vor allem von *Bäumler*, *Gubler*, *Hutschinson* angenommen, während *Mauriac* und *Schröder*, *Herxheimer* und *Gerlach* einen vom Darmtrakt fortgeleiteten Katarrh der Gallenwege anschuldigen. An einen teilweise hämatogenen Ursprung denken *Gaucher* und *Giroux*, ferner *Klausner*, *Michelli* und *Quarelli*, sowie *Šamberger*, welch letzterer der Syphilis einen deletären Einfluß auf die Erythrocyten zuschreibt, worin ihm allerdings *Stern* widerspricht. Schließlich verlegt ein Teil der Autoren die Ursache des Ikterus in die Leber selbst und nimmt, wie *Gubler* eine Hyperämie der Leber, oder wie *Mauriac* eine Hepatitis interstitieller beziehungsweise wie *Buschke*, *Michael*, *Tachau*, *Liebermeister* u. a. parenchymatöser Natur, hervorgerufen durch das syphilitische Virus, bzw. dessen Toxine, an.

Wenn wir zu diesen einzelnen Theorien Stellung nehmen sollen, so möchten wir zunächst die durch *Lanceraux* u. a. repräsentierte Auffassung, welche in einer Schwellung der portalen Lymphdrüsen die Ursache des Ikterus sucht, als wenig wahrscheinlich hinstellen. Es müßte u. a. eine derartige Schwellung der portalen und periportalen Lymphdrüsen häufiger die Erscheinungen eines kompletten Gallenabschlusses setzen, während wir in unseren Fällen nicht einmal eine Oligocholie nachweisen konnten. Weiters wäre bei einer derartigen Lokalisation der luischen Lymphadenitis, wie schon *Senator* betont, doch häufiger eine Pfortaderstauung zu erwarten, wofür sowohl nach unserer Erfahrung als auch nach der der meisten anderen Autoren kein Beleg zu erbringen ist.

Die zweite Auffassung, daß es sich um ein Enanthem der Gallenwege handelt, das durch deren Stenose zu einem Stauungsikterus führt, ist ebenfalls wenig geläufig; denn auch in diesem Falle müßten die Stühle acholische oder wenigstens oligocholische Beschaffenheit zeigen. Zudem konnten *Fraenkel* und *Hart* bei der kritischen Sichtung ihres Materiales keine primären Veränderungen der Gallenwege finden. Die Ursache der Gelbsucht in primären Veränderungen des Magen-Darmtraktes zu suchen, seien sie nun spezifischer Natur (*Hutchinson*, *Gubler*) oder katarrhalischer (*Herxheimer*, *Gerlach*, *Bäumler*) möchten wir auch nicht akzeptieren, weil in unseren Fällen durchwegs stärkere gastro-



intestinale Beschwerden fehlten, in den daraufhin untersuchten Fällen der Magenchemismus sich als normal erwies, weil ferner der klinische Verlauf doch einige Abweichungen vom Typus des Icterus catarrhalis zeigte. So vermissen wir in unseren Fällen die Zeichen eines kompletten Verschlusses. Auch ist der rasche Rückgang der Gelbsucht ohne besondere diätetische Beeinflussung auf die antiluetische Behandlung hin eine auffällige Erscheinung.

Schwieriger ist die Stellungnahme zur Hypothese des hämatogenen Ursprungs des Ikterus. In Betracht käme ein deletärer Einfluß des luischen Virus oder seiner Toxine auf die Erythrocyten selbst (Hämolyse), eine Ansicht, welche von *Šamberger*, *Michelli* und *Quarelli* vertreten wird, weiters eine Schädigung jener Organkomplexe, denen die Zerstörung der roten Blutkörperchen physiologisch zufällt, also eine erhöhte reticulo-endotheliale Erythrolyse, endlich eine Schädigung der blutbildenden Organe in dem Sinne, daß sie Erythrocyten von herabgesetzter Resistenz produzieren. Bewiesen ist aber weder die intravasale Hämolyse noch die erhöhte Blutmauserung im Sinne *Eppingers*, da Beobachtungen über Farbstoffvermehrungen im Stuhle fehlen. In unseren eigenen Fällen konnten wir dort, wo wir die Duodenalsonde einführten (1 und 2) keinen dunklen Duodenalsaft gewinnen, der uns nach dieser Richtung hin orientiert hätte. Was endlich die Erythrocytenproduktion betrifft, so scheint diese bei Lues II wenig alteriert zu sein, wenigstens was die Zahl und den Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen betrifft. Die Resistenz ist, wie eigene an 16 Fällen von Lues II und ebenso vielen Kontrollfällen vorgenommene Untersuchungen ergaben, nur ausnahmsweise geringfügig vermindert, aber in keinem höheren Prozentsatz als wir dies bei nichtluetischen Fällen fanden.

So bleibt die Urobilinurie, die nach den Angaben der Literatur (*Šamberger*, *Kirch* und *Freundlich*, *Joseph* und *Kohnheim* u. a.) und den eigenen Beobachtungen eine nahezu konstante Erscheinung des Sekundärstadiums der Lues ist, als einziger Fingerzeig für eine evtl. Schädigung des Blutes übrig, der aber nur dann Beweiskraft hätte, wenn sich eine Farbstoffvermehrung der Faeces oder ein konkomitierendes Symptom von seiten des Blutes nachweisen ließe. Insolange aber hier keine sicheren Zeichen hämatogener Veränderungen uns zur Verfügung stehen, müssen wir die Urobilinurie als hepatal bedingt auffassen. Damit gewinnt die Annahme für uns an Wahrscheinlichkeit, daß die Ursache des Ikterus vor allem in die Leberzelle selbst zu verlegen sei. Im Einklang damit steht bis zu einem gewissen Grade die alimentäre Galaktosurie (*Bauer*, *Bondy*, *Reuß*) sowie der erhöhte Blutzuckerspiegel als Zeichen eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsels (*Tachau*). Im selben Sinn spricht auch der Umstand, daß wir in dem



passageren luetischen Ikterus den wesensgleichen Prozeß erblicken können, der in schweren Fällen (maligne Form) zur akuten gelben Leberatrophie führt, also zu einer primären Schädigung der Leberzelle selbst, die uns in gradueller Abstufung die ganze Klinik der frühsyphilitischen Lebererkrankungen vor Augen führt.

Auf Grund unserer heutigen Kenntnisse können wir diese Parenchymschädigung nur als toxisch auffassen, da nach den Untersuchungen von *Fischer* bei akuter gelber Leberatrophie im manifesten Stadium der sekundären Lues weder histologisch noch durch Tierimpfung Spirochäten nachgewiesen werden konnten, während die Hautefflorescenzen solche in Mengen enthielten. Ganz im Einklang mit diesen Befunden stehen auch unsere eigenen Erfahrungen, die wir allerdings infolge äußerer Umstände nur durch Stichproben bei 2 Fällen (1 und 2) gewonnen haben. Bei diesen ergaben die Untersuchung des Duodenalsaftes und des Leberpunktates auf Spirochäten im Dunkelfeld und Färbpräparate sowie das Tierexperiment ein negatives Resultat. Diese Fälle gewinnen dadurch an Beweiskraft, daß bei ihnen die Erscheinungen eines Erstlingsexanthems besonders stark ausgeprägt waren, in einem Fall (1) eine typische Rupia syphilitica vorlag.

Auf Grund des Dargelegten erblicken wir also im Icterus lueticus praecox den Ausdruck einer toxischen Parenchymschädigung der Leber, die sich graduell von der konstanten Urobilinurie bis zu dem Symptomenkomplex der akuten gelben Leberatrophie abstufen kann.

In den bisher behandelten Fällen, die sich auch klinisch als Einheit repräsentieren, ist die Lues als ätiologischer Faktor sichergestellt. Schwieriger wird die Beurteilung der weiteren 17 Fälle des Sekundärstadiums, bei denen uns der Indikator der gleichzeitigen Hautmanifestationen fehlt und bei denen neben der Lues auch andere ätiologische Momente konkurrierend in Betracht zu ziehen sein werden.

Von diesen 17 Fällen erwies sich einer als zufällige Kombination von Cholelithiasis mit Lues (8); in 4 Fällen (9—13), die dem Typus des sog. Icterus catarrhalis entsprechen, ist ein Zusammenhang mit der Lues problematisch, in weiteren 12 Fällen (13—24), die vom klinischen Standpunkt aus ein unscharf eingestelltes Krankheitsbild darboten, ist ein Zusammenhang mit der Lues als wahrscheinlich anzunehmen.

Fall 8. Anna W., 35 Jahre, E.-Pr. 2834.

Dezember 1920 mit ihren beiden hereditär-luetischen Kindern an der dermatosyphilidologischen Klinik in antiluetischer Behandlung. Lues latens, Wassermannreaktion: + bei der Mutter, bei den Kindern Wassermannreaktion: +++, Neosalvarsan-Gesamtdosis: 2,4 g, 30 Hg.-Einreibungen. Letzte Salvarsaninjektion am 30. I. 1921. 5 Monate später Ikterus. 5 Tage vorher während der Nacht plötzlich heftige krampfhafte Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, die bis ins Kreuz ausstrahlten. Fünf derartige Anfälle während einer Nacht. Leber vergrößert,



derb. Gallenblase tastbar, druckempfindlich. Stuhl oligocholisch. Im Harn: Bilirubin: +, Urobilin: +; Temperatur 37,5°; Wassermannreaktion: +. Unter Karlsbader Kur Sistieren der Anfälle und allmähliches Abklingen des Ikterus. Es restiert aber die Leber und Milzschwellung.

Hier ergibt also die Anamnese die typischen Gallensteinkoliken. Gleichzeitig mit dem Auftreten der Anfälle kommt es zum Ikterus, mit dem Abklingen derselben verschwindet dieser. *Die Lues hat in diesem Falle mit der Gelbsucht wohl nichts zu tun.* Die nach dem Abklingen der Koliken und des Ikterus noch einige Zeit persistierende Leber- und Milzschwellung müssen mit Rücksicht auf die Schmerzhaftigkeit der Leber und auf die subfebrilen Temperaturen wohl als Ausdruck einer Cholangitis aufgefaßt werden.

Fall 9. Anna S., 25 Jahre, E.-Pr. 2852.

Mitte Januar 1921 maculopapulöses Erstlingsexanthem mit Leucoderma nuchae, Wassermannreaktion: +++, Liquor: Goldsol: +++, Globuline: +++, Nissl 0,75$^0/_{00}$, 17$^1/_3$ Zellen, Wassermannreaktion (ausgewertet): negativ. 223 ccm 10proz. Jodlösung intravenös, 20 Hg Einreibungen, 5 Hg-Injektionen. 26. II. Erscheinungsfrei entlassen. Liquor wesentlich gebessert, Goldsol unverändert. 20. IV. keine Erscheinungen von Lues an Haut und Schleimhäuten, Wassermannreaktion: +. Ikterus seit wenigen Tagen; ziemlich starke Magenbeschwerden. Leber und Milz vergrößert. Stuhl im Verlauf der Beobachtung komplett acholisch. Im Harn: Bilirubin: +++, Urobilin: negativ. Temperatur 37,5°.

Abklingen des Ikterus unter diätetischer Therapie und Karlsbader Kur. Später Hg-Injektionen, die wegen blutiger Stühle ausgesetzt werden mußten; danach neuerlich spezifische Behandlung, die nun gut vertragen wurde.

Diagnose: Icterus catarrhalis im Sekundärstadium der Lues.

Fall 10. Auguste F., 22 Jahre.

Frühere venerische Affektion wird negiert; keine syphilitischen Manifestationen an Haut und Schleimhäuten; unbehandelt. Ikterus unter starken Magenbeschwerden aufgetreten. 8 Tage nach Beginn des Ikterus kompletter Gallenverschluß, Stuhl vollkommen acholisch. Im Harn nur Bilirubin, kein Urobilin; Leber vergrößert, derb; Milz nicht vergrößert. Magensaft: freie Salzsäure 29, Ges.-Az. 54, Temperaturen bis 38°, Wassermannreaktion zunächst durch viele Wochen Eigenhemmung, nach Abklingen des Ikterus: +++. Unter diätetischer Behandlung, Karlsbader Kur und Salol allmähliches Abklingen des Ikterus innerhalb 6 Wochen.

Diagnose: Icterus catarrhalis und Cholangitis bei Lues latens.

Fall 11. Antonie P., 42 Jahre, E.-Pr. 2973.

Venerische Affektion negiert; kein Abortus. Drei Kinder starben im Alter von einigen Wochen; eines hatte mit einem Monat Ausschläge. Keine luetischen Erscheinungen, unbehandelt. Wassermannreaktion: +, Liquor: schwach positiv. Ikterus seit 3 Wochen, Auftreten unter starken Magenbeschwerden nach Genuß von schlechtem Fleisch; Magensaft: freie Salzsäure 28, Ges.-Ac.: 80; Leber und Milz vergrößert. Im Verlaufe der Erkrankung tritt komplette Acholie der Stühle auf und das Urobilin verschwindet aus dem Harn. Unter diätetischer Therapie und Karlsbader Kur sowie einschleichender Salvarsan-Mirionbehandlung langsames Abklingen des Ikterus. Es bleibt aber eine derbe Lebervergrößerung zurück; Wassermannreaktion (nach der Kur): +.

Diagnose: Icterus catarrhalis bei Lues latens.



Fall 12. Josefine H., 20 Jahre, E.-Pr. 2915.

April 1921 mit Rezidivexanthem in Behandlung. Damals Wassermannreaktion: +++, Liquor: 76 Zellen, Nissl 0,25‰, Globuline: +, 12 Hg-Injektionen, 3,5 Neosalvarsan; August 1921 Wassermannreaktion negativ, Lues latens, 8 Hg-Injektionen, 2,7 g Neosalvarsan. Letzte Salvarsaninjektion 5. XI. 1921. 12 Tage später, angeblich nach Genuß von Wurst, heftige Magenschmerzen, Erbrechen, Druckgefühl, 2 Tage darauf Ikterus. Wassermannreaktion: negativ. Leber und Milz vergrößert. Im Harne durch 5 Tage die Zeichen eines kompletten Verschlusses. Bilirubin: +++, Urobilin: negativ. Stühle zu dieser Zeit komplett acholisch.

Auf diätetische Therapie und Karlsbader Kur Schwinden des Ikterus.

Diese Fälle nun heben sich genügend scharf von dem vorher besprochenen Icterus syphiliticus praecox ab. Eine arsenotoxische Komponente, die bei einer später zu erörternden Gruppe in Erwägung zu ziehen sein wird, läßt sich für die Entstehung des Ikterus — bis auf Fall 12 — von vornherein ausschließen. Im übrigen weisen der klinische Symptomenkomplex: Einsetzen der Gelbsucht unter gleichzeitigen starken Magenbeschwerden und zeitweise kompletter Gallenverschluß mit größter Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß wir hier den sog. Icterus catarrhalis vor uns haben. Wir sind uns darüber im klaren, daß der Icterus catarrhalis vorläufig nur einen Symptomenkomplex repräsentiert, dessen Ätiologie und Pathogenese noch arg im Dunkeln liegt. Ohne uns zunächst auf theoretische Erörterungen näher einzulassen, möchten wir doch betonen, daß im Gegensatz zu älteren Auffassungen, die den Ikterus bloß als Folge eines mechanischen Verschlusses der Gallenwege hinstellen, der heutige Standpunkt dahin geht, daß auch eine Leberparenchymschädigung an dem Zustandekommen dieser Form von Ikterus mitbeteiligt ist. Eine luetische Komponente für die Entstehung der Leberzellenschädigung können wir um so weniger a limine ablehnen, als wir uns bei Besprechung des Icterus syphiliticus praecox zur Annahme einer syphilogenen Parenchymalteration gedrängt sahen. Für eine determinierende Bedeutung der Lues aber, wie in den ersterwähnten 7 Fällen, haben wir keinen sicheren Anhaltspunkt. Es fehlen die Zeichen einer stärkeren aktiven Lues sowohl, was die Wassermannreaktion zur Zeit der Gelbsucht betrifft, die in 2 Fällen (9 und 11) nur schwach positiv, im Falle 12 negativ war und im Falle 10 Eigenhemmung zeigte, und erst nach Abklingen des Ikterus positiv wurde, als auch das begleitende Auftreten von syphilitischen Erscheinungen an Haut und Schleimhäuten. Außerdem rücken hier die gastrointestinalen Symptome so in den Vordergrund, daß wir sie kaum als sekundär auffassen können; auch der komplette Gallenabschluß ist mit einer Parenchymschädigung allein kaum zu erklären. *Wir fassen daher in diesen 4 Fällen den Ikterus als katarrhalischen und den Zusammenhang mit der Lues als mehr oder minder zufällig auf.* Damit wollen wir aber



keineswegs eine vorhergegangene syphilotoxische Leberschädigung, evtl. als prädisponierendes Moment für das Wirksamwerden gewisser Noxen am Leberparenchym, die man sich vom Magendarmtrakt ausgehend denken kann, für diese Formen der Gelbsucht ausschließen.

Den Einwand, daß die Wassermannreaktion in den Fällen 10 und 11 eventuell durch den Ikterus hervorgerufen sei, wie *Kirch* und *Freundlich* bei zweien ihrer Pat. annahmen, und überhaupt keine Lues vorgelegen habe, glauben wir widerlegen zu können. War doch trotz fehlender anamnestischer und klinischer Anhaltspunkte für Syphilis bei Fall 11 auch noch ein positiver Liquorbefund zu erheben und bestand die Hemmung der Hämolyse noch nach Abklingen des Ikterus während sie sich bei Fall 10 erst mit dem Schwinden der Gelbsucht deutlich entwickelte. Zudem kommen *Boas*, *R. Müller* u. a. auf Grund der Untersuchung einer größeren Zahl ikterischer Sera zu dem Schluß, daß Ikterus an sich keine positive Wassermannreaktion ergibt; unsere Erfahrungen mit der Wassermannreaktion bei ikterischen Seren stimmen damit überein.

Bei weiteren 12 Fällen (13—24), die der Hauptsache nach dem Stadium der Lues latens angehören, ist die Lues für die Entstehung des Ikterus wenigstens mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit verantwortlich zu machen, wie aus den folgenden Ausführungen ersichtlich sein wird.

Fall 13. Stefan H., 35 Jahre, E.-Pr. 2440.

August 1920 Sklerose; Wassermannreaktion im Verlaufe der Kur: schwach positiv (seropositives Primärstadium); Pat. erhält zunächst in dreitägigen Intervallen sieben Silbersalvarsaninjektionen zu 0,15, später in wöchentlichen resp. zweiwöchentlichen Abständen weitere Silbersalvarsaninjektionen der gleichen Dosis bis insgesamt 3,75 g Silbersalvarsan. 7 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion trat unter Erbrechen und Magenbeschwerden Ikterus auf; Wassermannreaktion damals negativ, Leber und Milz nicht vergrößert; Stuhl oligocholisch; im Harn: Bilirubin: +, Urobilin: +++; der Galaktoseversuch ergibt eine Ausscheidung von 4,3 g; Magensaft: freie Salzsäure: 50, Ges.-Az: 61. Unter Karlsbader Kur und diätetischer Therapie allmählicher Rückgang des Ikterus.

Fall 14. Stefan Z., 23 Jahre, E.-Pr. 2447.

August 1920 Sklerose; Wassermannreaktion im Verlaufe der Kur: schwach positiv (seropositive Primärlues). Zunächst 6 Silbersalvarsaninjektionen zu 0,15 in dreitägigen Intervallen, hierauf weitere 15 Silbersalvarsaninjektionen in Abständen von 8—10 Tagen. 2 Tage nach der 21. Silbersalvarsaninjektion zu 0,15 trat Ikterus auf. 4 Tage vor dem Auftreten der Gelbsucht hatte Pat. fettes Fleisch genossen und war unmittelbar im Anschlusse daran mit Magenbeschwerden und Erbrechen erkrankt. Wassermannreaktion zu dieser Zeit: negativ; Leber und Milz vergrößert; Stuhl cholisch; im Harn: Bilirubin: +, Urobilin: ++.

Fall 15. Rosa Sch., 24 Jahre, E.-Pr. 2960.

Juli 1921 frisches Erstlingsexanthem mit Alopecia spec. und Leukoderm, Wassermannreaktion: +++; drei Neosalvarsaninjektionen (Dosis 0,3, 0,45, 0,45); hierauf Wassermannreaktion: +; das Exanthem im Abklingen. Im Anschlusse an die dritte Injektion nach dem Essen Erbrechen und Durchfall, Temperaturanstieg auf 39°. 2 Tage später Ikterus; Leber und Milz vergrößert; Stuhl oligocholisch, enthält aber immer Stercobilin; im Harn: Bilirubin: +, Urobilin: ++. Unter Behandlung mit Karlsbader Salz und entsprechender Diät Abklingen der Gelbsucht im Laufe von 3 Wochen.



Fall 16. Franz S., 30 Jahre, E.-Pr. 2326.

Infektion August 1919, damals seropositive Primärlues, 4 Neosalvarsan-, 22 Hg-Injektionen; November 1919 Rezidivexanthem, Leucoderma colli; 22 ccm Sulfoxylat, 30 Hg-Einreibungen. Bis Februar 1921 zwei kombinierte Hg-Salvarsankuren. Damals keine Haut-Schleimhautmanifestationen; Wassermannreaktion: negativ. Neuerliche Injektionskur mit Hg und Salvarsan (Gesamtdosis: 2,3 g). Letzte Salvarsaninjektion März 1921; Juni 1921 nach Genuß von fettem Fleisch Erbrechen und Durchfall, darauf Gelbfärbung von Haut und Schleimhäuten; Wassermannreaktion zu dieser Zeit: negativ; Leber perkutorisch leicht vergrößert, desgleichen die Milz; Stuhl oligocholisch; im Harn: Bilirubin: +, Urobilin: +.

Fall 17. Ludwig S., 25 Jahre, E.-Pr. 2369.

Ende November 1919 Infektion, damals Geschwür, welches nur lokal behandelt wurde; im April 1920 ausgedehntes Rezidivexanthem mit Leukoderm, Wassermannreaktion und Liquor: hochpositiv. Kombinierte Sulfoxylat-Hg-Kur vom 17. IV. bis 17. V. 1920. Von Mitte Juni bis Mitte Juli 1920 neuerliche Sulfoxylatkur wegen Lues latens mit noch positiver Wassermannreaktion und Liquor.

Anfang August 1920 Wassermannreaktion: ±. Keine Erscheinungen von Lues an Haut und Schleimhäuten. Damals trat Ikterus auf, nachdem Pat. einige Tage vorher unter Kopfschmerzen, Erbrechen, Schwindel und Durchfällen erkrankt war; subfebrile Temperaturen; Leber und Milz vergrößert; Stuhl hell, aber nicht acholisch; im Harn: Bilirubin: +, Urobilin: +++. Nach dreiwöchiger Behandlung mit Karlsbader Wasser und geeigneter Diät verläßt Pat. beschwerdefrei, aber noch leicht ikterisch, das Spital.

Fall 18. Therese B., 53 Jahre, E.-Pr. 2864.

Infektion angeblich 1920; vom 5. II. bis 24. V. 1921 mit Rezidivexanthem, Wassermannreaktion: +++ an der Klinik in Behandlung. 310 ccm 10proz. Jodlösung intravenös kombiniert mit Salvarsan, Gesamtdosis: 2,5 g. Letzte Injektion 25. V. 1921; 8. VII. mit Lues latens, Wassermannreaktion: negativ, neuerdings in Behandlung. Beginn einer Injektionskur mit Hg Bicyanat. Am 14. VII., unmittelbar nach der zweiten Injektion, stellten sich bei der Patientin Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Schmerzen und Druck im Oberbauch ein. Gleichzeitig trat Ikterus auf. Leber vergrößert, Milz vergrößert. Im Harn: Bilirubin: +, Urobilin: +. Der Stuhl ist oligocholisch, enthält aber immer Stercobilin. Die Gallenblasengegend immer druckempfindlich. Am 12. VIII. ist der Ikterus geschwunden, ebenso die Druckempfindlichkeit in der Gallenblasengegend, die Milz bei tiefer Inspiration noch tastbar.

Fall 19. Emil G., 44 Jahre.

1909 luetische Infektion. Damals mit Hg und Jod behandelt. 1911 neuerlich Hg-Kur. Weitere Hg-Kuren 1912 und 1914; Wassermannreaktion: 1913 und 1916 negativ. April 1921 bis 10. VIII. 1921: 19 Hg-Salicyl-Injektionen, 3 Neosalvarsan. Letzte Neosalvarsaninjektion 5 Wochen vor Spitalsaufnahme. Seit 2—3 Jahren in den Augen gelb. Seit 15 Tagen angeblich infolge eines Diätfehlers Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit, Brechreiz und Druckgefühl. Bereits seit 8 Tagen Gelbsucht ausgesprochen, dunkler Urin, helle Stühle.

Leber vergrößert. Milz stark vergrößert. Harn: Bilirubin: positiv, Urobilin: ++, Stuhl hell, enthält Stercobilin; Wassermannreaktion: negativ.

Fall 20. Marie G., 37 Jahre.

Lues latens. Wassermannreaktion: +. Mann der Pat. (vgl. Fall 19) wegen Lues in Behandlung gestanden. Vor 3 Wochen nach Genuß eines Fisches Übelkeiten, Aufstoßen, abendliche Temperaturen. Seit 2 Wochen Ikterus.

Leber vergrößert, Milz nicht vergrößert. Harn: Bilirubin positiv, Urobilin: positiv, Stuhl: Stercobilin: +++, angeblich früher hell. Magensaft: Freie Salz-

säure: 20, Ges.-Az.: 50, Osmotische Resistenz der r. Blk. Min.: 4,8, Max.: 3,2. Auf antiluetische Behandlung rasches Schwinden der Gelbsucht.

Fall 21. Marie K., 24 Jahre.

Januar 1921 luetische Infektion. Im Februar Exanthem. Damals 20 Hg- und 5 Neosalvarsaninjektionen. Nach 2 Monaten neuerliche Kur, 20 Hg.- und 6 Salvarsaninjektionen. Damals Wassermannreaktion: negativ. Letzte Salvarsaninjektion Juli 1921. November 1921 Lues latens, Wassermannreaktion: +++. Vor 4 Wochen angeblich wenige Stunden nach dem Genusse von schlechtem Fleisch Aufstoßen, Übelkeit, Magendrücken. Am Abend desselben Tages bereits Gelbfärbung der Haut, helle Stühle; Leber vergrößert, leicht druckempfindlich; Milz eben palpabel. Harn: Urobilin: ++, Bilirubin: negativ; Stuhl cholisch. Auf antiluetische Behandlung (Mirion, Salvarsan) klingt die Gelbsucht rasch ab.

Fall 22. Rosa P., 34 Jahre.

Juli 1921 mit Magenbeschwerden erkrankt. Anfang Oktober Gelbsucht. Luetische Infektion unbekannt. Keine Erscheinungen an Haut und Schleimhäuten. Wassermannreaktion: ++. Hereditär luetisches Kind, Wassermannreaktion: +++. Leber und Milz vergrößert. Subfebrile Temperaturen. Harn: Bilirubin: +, Urobilin: ++; Stuhl: Stercobilin: +++, Osmotische Resistenz der Erythrocyten: Min.: 0,46, Max.: 0,36. Unter antiluetischer Behandlung (Neosalvarsan und Hg) prompter Rückgang des Ikterus.

Fall 23. Anna T., 31 Jahre.

Luetische Infektion unbekannt. In der Anamnese vier Abortus, kein Partus. Keine luetischen Manifestationen an Haut und Schleimhäuten. Wassermannreaktion: ++, unbehandelt. Vor 14 Tagen, und zwar 2 Tage nach Genuß eines Fisches, Übelkeiten, Erbrechen, Aufstoßen. Einige Tage später Gelbsucht, dunkler Harn, helle Stühle, Gelenkschmerzen.

Leber vergrößert, Milz perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Harn: Bilirubin: +, Urobilin: +; Stuhl heller, Stercobilin: positiv. Auf antiluetische Behandlung (Mirion, Salvarsan) innerhalb 2 Wochen Rückgang des Ikterus.

Fall 24. Friedrich G., 57 Jahre.

1915 luetische Infektion mit Exanthem. Anfangs mit Salvarsan behandelt, die Behandlung aber wegen des Alters abgebrochen und durch Hg ersetzt. Anfang September 1920 aus unbekannter Ursache mit Erbrechen und Durchfall erkrankt. Gleichzeitig trat Ikterus auf. Zu dieser Zeit keine luetischen Manifestationen. Wassermannreaktion: +++, Leber vergrößert, Milz nicht vergrößert. Harn: Urobilin: ++, Bilirubin: +; Stühle hell, Stercobilin: positiv. Auf Karlsbader Kur in 17 Tagen Abklingen des Ikterus.

Wenn wir diese Fälle überblicken und das allen Gemeinsame herauszuheben suchen, so fällt uns auf, daß luetische Haut und Schleimhautmanifestationen in sämtlichen bis auf einen Fall (15) fehlen; auch hier bestanden sie schon mehrere Wochen vor dem Einsetzen des Ikterus, zu welcher Zeit sie bereits im Abklingen waren. Es handelt sich also fast durchwegs um das Latenzstadium der Lues. Allen Fällen gemeinsam ist das begleitende Auftreten von Magenbeschwerden, die vielfach der Gelbsucht um einige Tage vorausgingen, in anderen Fällen gleichzeitig mit derselben einsetzten und von den Patienten auf Diätfehler bezogen wurden. In der Bewertung derartiger anamnestischer Angaben über das Einsetzen des Prozesses nach Diätfehlern erscheint



uns große Vorsicht geboten. Wir wissen, daß Erkrankungen der Leber und Gallenwege sich häufig in gastrointestinalen Erscheinungen äußern. Der vom Patienten angenommene Zusammenhang mit dem Genuß irgendeiner Speise stellt sich häufig als falsche Projektion heraus. Nimmt man sich die Mühe, die Kranken genau auf das zeitliche Verhältnis zwischen Genuß der inkriminierten Nahrung, dem Auftreten der Magenbeschwerden und den ersten Erscheinungen der Gelbsucht zu befragen, so ergeben sich bisweilen Argumente, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der angeschuldigten Speise und dem Ikterus mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen lassen. Wenn z. B. der Patient (21) unmittelbar nach Genuß von „verdorbenem" Fleisch erbricht und wenige Stunden später bereits gelb ist, so ist zumindest auf dem hypothetischen Weg des Gastroduodenalkatarrhes ein Zusammenhang zwischen der Mahlzeit und dem Ikterus auszuschließen und weit eher anzunehmen, daß für die gastrische Störung, die bereits Ausdruck der Lebererkrankung sein kann, irrtümlich der angeführte Diätfehler als Ursache herangezogen wird. Wir sind also nicht in der Lage, die Magenbeschwerden als führendes Symptom für die ätiologische Einreihung dieses Ikterus zu verwerten; keineswegs können wir aus der Anamnese allein den Icterus catarrhalis deduzieren, um so weniger als wir wissen, daß die akute gelbe Leberatrophie unter den gleichen Erscheinungen einzusetzen pflegt.

Wir müssen dies feststellen, weil wir uns sonst zu leicht verleiten lassen könnten, diese Fälle kurzerhand unter den Icterus catarrhalis einzureihen. Dazu sind wir aber nicht berechtigt, solange wir notgedrungen an dem Begriff des Icterus catarrhalis im ursprünglichen Sinn festhalten als einer gewöhnlich von Magen-Darmstörungen eingeleiteten, benignem, indolenten Gelbsucht, die mit mehr minder lang dauernder *totaler Acholie* einhergeht. Für die letztere wird als Ursache von den älteren Autoren eine vom Duodenum auf die Gallenwege sich fortleitende katarrhalische Schwellung der Schleimhaut, von *Eppinger* ursprünglich eine Angina des Ductus choledochus angenommen. Die Trennung der *acholischen* von der *nichtacholischen* Form des Icterus simplex erscheint uns deswegen wichtig, weil sie uns ermöglicht, die Prozesse mit mechanischen Verschluß von solchen zu sondern, bei denen wir mit der Annahme einer Parenchymschädigung allein unser Auskommen finden. Es muß wohl die Möglichkeit zugegeben werden, daß auch eine Schleimhautstenose in dem einen Fall zum kompletten, im anderen zum inkompletten Verschluß führt, daß es also sozusagen eine Forme fruste des Icterus catarrhalis gibt. Wir können aber heute mangels schärferer Kriterien eine solche nicht diagnostizieren und sehen uns daher genötigt, den Begriff des Icterus catarrhalis für die mit *totalem Verschluß* einhergehende Form zu reservieren.



Somit müssen wir uns nach anderen Möglichkeiten für das Zustandekommen des Ikterus im Latenzstadium der Lues II umschauen. In erster Linie kommt für diese Fälle die Lues in Betracht, da wir es ja hier mit dem gleichen Krankheitsbild und dem gleichen Materiale als Substrat zu tun haben wie bei der Gruppe des Icterus lueticus praecox, nur daß hier die augenfälligen Zeichen einer aktiven Syphilis fehlen. Die Wassermannreaktion war in mehr als der Hälfte der Fälle positiv, zum Teil sogar mittelstark bis stark, in den Fällen, die kurze Zeit vorher behandelt waren, negativ. Wir können also zunächst ganz unvoreingenommen die Ansicht vertreten, daß die Lues im Sekundärstadium zeitlich unabhängig von Hauteruptionen zur Leberschädigung führen kann. Dementsprechend würde der Icterus syphiliticus praecox nur einen speziellen, durch das zeitliche Verhältnis zu den Hautmanifestationen charakterisierten Fall des Icterus syphiliticus darstellen. Die in einigen Fällen dieser Gruppe beobachtete Hellerfärbung der Stühle bei stets nachweisbarem Stercobilin könnte uns kaum zwingen, von dieser Annahme abzukommen, da wir ja wissen, daß die Farbe der Stühle nicht bloß vom Stercobilingehalte abhängig ist und die supponierte Leberschädigung uns auch sonst eine Verminderung des Farbstoffes erklären könnte. Ein derartiges Verhalten der Stühle ist uns ja auch bei Infektionskrankheiten und bei alkoholischen Leberschädigungen bekannt. Vielleicht könnten quantitative Bestimmungen zu einer Klärung der Frage führen. Leider ist die Methode der Stercobilinbestimmung der Faeces zu kompliziert und andererseits zu grob, als daß sie vorläufig herangezogen werden kann.

Halten wir aber zunächst daran fest, daß der Lues eine wichtige Rolle für das Zustandekommen dieser Formen des Ikterus zufällt, so wäre noch die Frage zu erörtern, ob die Lues allein dafür verantwortlich zu machen sei oder ob noch andere Faktoren ätiologisch in Betracht kommen. Das Vorherrschen gastrointestinaler Symptome, das wir bereits erwähnt haben, leitet uns der Auffassung zu, daß alimentären Noxen die Bedeutung des auslösenden Momentes für den Ikterus zukommen könnte. Eine durch die Lues geschädigte Leber könnte auf sonst unterschwellige Reize mit dem Ikteruskomplex reagieren. In diesem Sinne wird eine gastroenterogene Schädigung nicht von der Hand zu weisen sein. Nehmen wir aber eine derartige, durch die Syphilis für den Ikterus präparierte Verfassung der Leber an, so wäre auch die ätiologische Beteiligung des Salvarsans in Betracht zu ziehen. Daß diesem aber keine Pauschalschuld für den Ikterus bei Lues latens zugeschrieben werden kann, geht ohne weiteres aus unserem Material hervor, bei dem 3 unter 12 Fällen (20, 22, 23) mit diesem Mittel überhaupt nie, ein vierter (24) 5 Jahre vor dem Ikterus damit in Berührung gekommen ist. Es muß also vorweggenommen werden, daß dem Sal-



varsan nach unseren Beobachtungen nur eine okkasionell unterstützende Bedeutung für die Entstehung der Gelbsucht eingeräumt werden, daß unter Umständen dieses Mittel anderweitige Schädigungen substituieren kann. Wenn wir es trotzdem eingehender in Erwägung ziehen werden, so geschieht dies aus dem Grunde, weil die Literatur der letzten Jahre sich so eingehend mit diesem Problem beschäftigt hat und die Ansichten noch so divergierend sind, daß eine Stellungnahme dazu notwendig erscheint.

Wir wissen aus der Literatur, daß das Salvarsan vielfach unter den Ursachen des in den letzten Jahren bei Luetikern häufig beobachteten Ikterus angeführt wird. Es wird ein benigner und ein maligner Salvarsanikterus unterschieden, letzterer mit Ausgang in akute gelbe Leberatrophie (*Hoffmann*, *Bendig*, *Mentberger*, *Taege*, *Zimmern*, *B. Fischer*, *Stümpke* und *Brückmann*, *Fabry*, *Zimmern*, *Michaelis*, *Rille*, *Gennerich*, *Rehder* und *Beckmann*, *Pulvermacher*, *Silbergleit* u. v. a.) Für unsere Fälle käme nur die benigne Form in Betracht, die sowohl als Frühikterus mehrere Stunden (*Stümpke* und *Brückmann*) oder einige Tage bis 3 Wochen nach der letzten Injektion und als Spätikterus (*Rehder* und *Beckmann*, *Zimmern*, *Pulvermacher*, *Friedmann* u. a.) einige Monate darnach auftreten kann. Die Bedeutung des Salvarsans für die Entstehung des Ikterus steht heute noch im Mittelpunkt der lebhaftesten Diskussion. In einem Punkt indessen scheint bereits eine teilweise Einigung zustande gekommen zu sein, nämlich darin, daß dem Salvarsan zwar ein Einfluß auf das Auftreten des Ikterus zuzusprechen sei, neben dem Salvarsan aber die Syphilis und anderweitige konstitutionelle und konditionelle Momente ätiologisch in Betracht kommen (*Pulvermacher*, *Zimmern*, *Gennerich*, *Bruns* und *Löwenberg* u. a.) Über den Angriffspunkt des Salvarsans bei der Entstshung des Ikterus gehen die Ansichten derzeit noch auseinander. So vermuten u. a. *Herxheimer* und *Gerlach* eine durch das Arsen bedingte Reizung der Schleimhaut im Magen und Darm, die zu Katarrhen des Intestinaltraktes und der Gallenwege führt, und lehnen eine primäre Leberschädigung ab. Im gleichen Sinne sprechen die Beobachtungen *Aladows*, der bei Fistelhunden unter Salvarsaneinwirkung Katarrhe des Magendarms und Gallensystems beobachten konnte. Gewichtiger als das Tierexperiment für diese Hypothese müssen die Berichte *Fingers* gewertet werden, der im Anschluß an Salvarsanverabreichung beim Menschen tödlich verlaufende Gastroenteritiden beobachten konnte. Andere Autoren wieder nehmen eine primäre toxische Schädigung der Leber durch das Salvarsan an (*Michaelis*, *Stümpke*, *Hoppe-Seyler*, *Ullmann* u. a.). Eine weitere Gruppe von Forschern will im Salvarsanikterus den Ausdruck eines Monorezidives in der Leber erblicken, das durch ungenügende Behandlung provoziert



werde (*Milian*, *Friedmann* u. a.). Eine andere Ansicht geht dahin, daß dem Salvarsan eine zerstörende Wirkung auf die roten Blutkörperchen zukomme und der gesteigerte Zerfall derselben, im Verein mit einer leichten Leberinsuffizienz, die durch das Grundleiden, wie *Klausner* annimmt, oder durch Arsenschädigung (*Micheli* und *Quarelli*) bedingt ist, zum Ikterus führt.

Wir sehen also hier im Prinzip ganz analoge Auffassungen, wie sie für die Pathogenese des Icterus lueticus praecox bereits diskutiert wurden. Unseres Ermessens sind hier die Verhältnisse weit komplizierter als beim unbehandelten Icterus lueticus, bei dem nach unseren Befunden doch wenigstens die Ätiologie sicherzustehen scheint. In den Fällen von sog. Salvarsanikterus aber spielen komplexe Faktoren eine Rolle. Lues, anderweitige infektiös-toxische Zustände, alimentäre Schädigung, herabgesetzte Widerstandsfähigkeit sind wohl neben dem Salvarsan in Rechnung zu ziehen und es ist nicht einmal mit Sicherheit die ätiologische Beteiligung des *Ehrlich*schen Präparates in irgendeiner Form erweisbar. Wir brauchen nur zu berücksichtigen, daß der Ikterus nicht zum Bilde der Arsenvergiftung gehört, daß bei manchen Fällen von akuter gelber Leberatrophie Arsen in der Leber nur in den geringsten Mengen nachweisbar war und daß endlich Erscheinungen der Arsenvergiftung bei malignen Ikterusfällen fehlten (*Herxheimer*). Auf die toxisch wirkende Speicherung des Arsens in der Leber, die uns am ehesten einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Lues und Ikterus annehmen ließe, können wir also auf Grund der Angaben in der Literatur kaum rekurrieren. Es wäre bestenfalls an eine Überempfindlichkeit der Leber dem Salvarsan gegenüber zu denken, die auf Grund konstitutioneller und konditioneller Momente auf andernfalls nicht toxisch wirkende Salvarsanmengen pathologisch reagiert (*Pulvermacher*). Gegen eine derartige Auffassung ist allerdings einzuwenden, daß der sog. Salvarsanikterus auf eine weitere Salvarsanbehandlung recht gut reagiert (*Umber*, *Weil*, *Tachau*, *Rehder* und *Beckmann* u. a.), was mit der Annahme einer Überempfindlichkeit unvereinbar erscheint.

Was könnte uns dazu berechtigen, den Ikterus mit dem Salvarsan in einen engeren ursächlichen Zusammenhang zu bringen? Wir glauben, daß dafür folgende Momente in Betracht kämen: Ein Auftreten des Ikterus unmittelbar oder kurze Zeit nach der Salvarsaninjektion. Die Möglichkeit nachzuweisen, daß der Ikterus in der Salvarsanära eine Zunahme erfahren hat, wobei andere Ursachen der Gelbsucht mit einiger Sicherheit auszuschließen wären, endlich regelmäßig nach der Salvarsaninjektion auftretende Symptome, die zu dem Komplex des Ikterus in irgendeiner Beziehung stehen, wie etwa Magendarmstörungen oder Urobilinurie. Wie wenig die zeitlichen Verhältnisse zwischen



Salvarsaninjektion und Auftreten der Gelbsucht als belastendes Moment ins Gewicht fallen, beweist die bereits erwähnte Unterscheidung in den sog. Früh- und Spätikterus, bei welch letzterem ein Spatium von mehreren Wochen bis Monaten Salvarsanverabreichung und Ikterus trennt. Eine Häufung der Ikterusfälle in der Salvarsanära — wenn eine solche überhaupt besteht, was wir aus eigenen Erfahrungen nicht bestätigen können —, muß mit großer Vorsicht gewertet werden. Wissen wir doch aus den Erfahrungen der Kriegs- und Nachkriegszeit, daß das vielfach konstatierte Überhandnehmen des Ikterus in den letzten Jahren (*Buschke*, *Strümpell*, *Kuttner*, *Wechselmann*, *Hirsch*, *Schlesinger*, *Romberg*, *Brandenburg* u. v. a.) zum Teil auf toxische, infektiöse und alimentäre Schädigungen zurückgeführt werden kann. So wurden während des Krieges von *Arzt*, *Brugsch* und *Schürer* direkte Endemien von Ikterus beobachtet. Eine Summierung von frühsyphilitischem und leicht infektiösem Ikterus nach Salvarsankuren könnte somit eine besondere Häufung des Ikterus im Anschlusse an Salvarsanbehandlung vortäuschen. Wenn aber gerade die Häufung des Ikterus bei einem Material aufgefallen ist, das mit Salvarsan in Beziehung steht (*Strümpell*, *Wechselmann*, *Buschke* u. a.), so vermissen wir hier die Ausschließung anderer ikterogener Faktoren, speziell des wichtigsten, der Syphilis. Ja die Beobachtung *Zimmerns*, bei dem 71% der Fälle von Salvarsanikterus dem Stadium der Frühsyphilis angehören, läßt berechtigte Zweifel aufkommen, ob nicht hier in erster Linie die Lues ätiologisch in Betracht kommt. Was endlich die Symptome nach Salvarsaninjektion anlangt, die als Teilerscheinungen des Ikteruskomplexes gedeutet werden, vor allem die Urobilinurie und die Magendarmstörungen, so ist die erstere, unseren eigenen Erfahrungen gemäß kaum zu verwerten, denn wir konnten in einer größeren Anzahl von Fällen keine stärkere Steigerung der Urobilinogenausscheidung mit der von uns angewendeten quantitativen Schätzungsmethode nachweisen. Die in der Literatur niedergelegten Beobachtungen von flüchtiger Urobilinurie nach Salvarsaninjektionen (*Klausner*, *Michelli* und *Quarelli*, *Buschke*, *Behring*, *Zimmern*, *Stühmer* u. a.) sind deswegen kaum verwertbar, weil diese auf zwei wichtige Momente keinen Bedacht genommen haben: Einerseits auf die von dem einen von uns in Gemeinschaft mit *Tenschert* festgestellte Urobilinzacke, die physiologisch gegen Abend auftritt, andererseits auf die im Sekundärstadium der Lues konstant zu beobachtende Urobilinurie, die naturgemäß gegen Abend zu einer weiteren Erhöhung der Kurve führt. Wir haben in sahlreichen Vergleichsuntersuchungen an Luetikern des Frühsekundärztadiums mit manifesten Haut- und Schleimhauterscheinungen, im Gegensatz zu *Kirch* und *Freundlich*, die Urobilinkurve an Tagen vor, während und nach der Salvarsaninjektion ganz analog verlaufen sehen.

Ebenso sind Magen- und Darmstörungen nach Salvarsaninjektionen auf Grund unserer Erfahrungen, sowie derer *Tachaus* u. a. als seltenes Vorkommnis zu verzeichnen; jedenfalls sind sie viel seltener zu beobachten als bei Hg. Sie können daher keineswegs als Ausdruck einer obligaten toxischen Reizwirkung des Salvarsans auf den Intestinaltrakt aufgefaßt werden. Die Angabe *Widals*, der als einzigen Ausdruck einer Leberschädigung nach Salvarsaninjektion das Auftreten der hämoklastischen Krise ansehen will, kann vorläufig nicht allzu schwer in die Wagschale fallen, da unsere Anschauungen über diese Leberfunktionsprüfung noch nicht als definitiv zu bezeichnen sind.

Wir kommen also auf Grund unserer Analysen zu der Überzeugung, daß der Zusammenhang zwischen Ikterus und Salvarsan vorläufig ganz unbewiesen ist. Trotzdem wagen wir es nicht, ihn in jenen vereinzelten Fällen von der Hand zu weisen, wo wir ihn unmittelbar nach der Injektion auftreten sehen. Doch glauben wir dem Salvarsan auch in solchen Fällen nur eine bescheidene Nebenrolle für die Entstehung der Gelbsucht zubilligen zu dürfen.

Noch problematischer als der Salvarsanfrühikterus stellt sich der sog. Spätikterus dar, gegen den von *Pinkus*, *Müller*, *Fabry*, *Nast*, *Taege*, *Umber*, *Tachau* schwerwiegende Bedenken vorgebracht werden. Unseres Ermessens spricht schon das Auftreten von Krankheitserscheinungen mehrere Wochen bis Monate nach Einverleibung eines Pharmakons unbedingt gegen einen ursächlichen Zusammenhang, indem uns eine Analogie dafür in der Toxikologie nicht bekannt ist. Zudem führen sämtliche Autoren, die von Salvarsanspätikterus berichten, noch eine Reihe anderer Momente an, die im Verein mit dem Salvarsan den Ikterus provozieren sollen. So glauben z. B. *Rehder* und *Beckmann*, daß durch das Salvarsan nur eine Erkrankungsbereitschaft der Leber gesetzt werde und erst das Dazukommen einer akzidentellen Hilfsursache (Alkohol, Hg-Enteritis, Gravidität, Infektionskrankheiten) dazu führe, daß das Salvarsan nach monatelanger Speicherung erst toxisch wirke. Wenn aber oben erwähnte Autoren ebenso wie *Zimmern*, *Pulvermacher*, *Ed. Hofmann* eine ganze Reihe konditioneller und konstitutioneller Momente für notwendig erachten, damit das Salvarsan auf diesem Boden seinen ikterogenen Einfluß ausüben kann, so verliert ein solcher aus den verschiedensten hypothetischen Ursachen hervorgehender Ikterus, wie wir glauben, das Recht, als Salvarsanikterus bezeichnet zu werden.

Wenn wir von diesem Standpunkte aus unsere Fälle (13—19, 21, 24) betrachten, bei denen dem Ikterus eine Salvarsanbehandlung vorausgegangen ist, so ist festzustellen, daß bei dreien (13—15) die Gelbsucht wenige Tage bzw. Stunden nach einer Salvarsaninjektion in Erscheinung trat, während bei den übrigen (16—19, 21, 24) der



Zwischenraum 1—4 Monate (im Fall 24 sogar 5 Jahre) beträgt. Der Ikterus trat bei sämtlichen Fällen unter Magenbeschwerden auf, in 4 Fällen (15, 16, 17, 24) bestanden außerdem Diarrhöen. In keinem der Fälle kam es zu Erscheinungen eines kompletten Verschlusses, wohl aber waren die Stühle hypocholisch. Nur in einem Falle (15) trat im unmittelbaren Anschlusse an die Salvarsaninjektion Fieber bis 39° und Erbrechen auf, während in allen anderen Fällen das Salvarsan ohne unmittelbar folgende Allgemeinreaktion vertragen wurde. Wir haben es hier vom klinischen Standpunkte aus mit Ikterusformen zu tun, die genau das gleiche Krankheitsbild und den gleichen klinischen Verlauf zeigten wie jene Fälle von Ikterus bei Lues latens, die kein Salvarsan erhalten hatten.

Wir kommen in der Rubrifizierung dieser Fälle über einen gewissen Wahrscheinlichkeitsgrad nicht hinaus. Es hat den Anschein, als würde dieses unscharf eingestellte Krankheitsbild der gemeinsame Effekt komplexer Schädigungen sein, von denen hauptsächlich die Lues als präparatorisch wirkendes Agens in Betracht kommt, während alimentäre Schädigungen evtl. auch das Salvarsan nur die Rolle des auslösenden Momentes spielen.

Wenn wir im Fall 15 anläßlich einer stürmischen Reaktion auf die Salvarsaninjektion Ikterus auftreten sehen, so wäre hier insofern eine Beziehung zum Salvarsan anzunehmen, als eine latente, durch Lues oder alimentäre Schädigung gesetzte Leberalteration anläßlich einer schweren Allgemeinreaktion manifest werden könnte. Der Salvarsaninjektion käme nach dieser Auffassung nur die Bedeutung eines auslösenden Faktors zu und dies vielleicht in ganz unspezifischem Sinne, insofern als wir annehmen können, daß die schwerere Allgemeinreaktion einen gewissen Parenchymschock der Leber provoziert.

Daß wir nicht berechtigt sind, in dem letzterwähnten Falle gerade das Salvarsan als spezifisch leberschädigend zu beschuldigen, geht aus dem Fall 18 hervor, bei dem während einer stärkeren Reaktion auf Hg-Bicyanat die Erscheinungen des Ikterus sich einstellten. Nach den vorangegangenen Erörterungen über den sog. Salvarsanspätikterus glauben wir auch bei dieser Patientin das vor 2 Monaten zum letzten Male verabreichte Salvarsan als Ursache für den Ikterus ablehnen zu können. Ebenso können wir in Übereinstimmung mit den meisten Autoren, wie *Lebert*, *Senator*, *Richter* auch das Hg kaum als Ursache des Ikterus anschuldigen, wie dies für manche Fälle *Graves* tut. Ob es sich hier um ein bloß zufälliges zeitliches Zusammentreffen eines mit Magenbeschwerden einsetzenden Ikterus mit der Hg-Injektion handelt, oder ob durch das in der letzten Zeit nicht immer einwandfreie Hg-bicyanat eine Reaktion ausgelöst wurde, die eine latent präformierte Leberschädigung bis zum Ikterus steigerte, müssen wir dahingestellt

sein lassen. Keineswegs nehmen wir aber, auch wenn wir uns zur letzteren Auffassung entschließen wollten, eine spezifisch toxische Wirkung des Hg an, weil die sonstigen Erscheinungen einer Hg-Vergiftung fehlten und auch in der Folge die Injektionen anstandslos vertragen wurden. In diesem Falle wäre neben den bereits erwähnten Faktoren noch eine Cholelithiasis in Erwägung zu ziehen, denn wir konnten bei der Patientin durch längere Zeit bei fehlenden Verschlußerscheinungen eine deutliche Druckschmerzhaftigkeit der Gallenblase nachweisen, die gleichzeitig mit dem Ikterus abklang.

Haben wir es also im sekundären Stadium der Lues nur mit destruktiven Veränderungen der Leber zu tun, die in ihren leichten Formen vieldeutig und nur in Berücksichtigung konkomitierender Symptome mit einer größeren Sicherheit zu erschließen sind, während sie in anderen Fällen nur per analogiam angenommen werden können, so lassen uns die proliferativen Formen der Syphilis im Tertiärstadium relativ einfach und mit Präzision den Zusammenhang mit der Lues herstellen. Aber auch hier können ganz verschiedenartige Prozesse den Ikterus hervorrufen, wie aus den immerhin interessanten folgenden 4 Fällen (25—28) zu entnehmen ist.

Fall 25. Therese P., 36 Jahre.

15. II. 1921. Anamnese: Die Mutter der Pat. soll an Gallensteinen gelitten haben, zwei Geschwister starben an Kinderkrankheiten, ein Bruder mit 15 Jahren an Milzverhärtung und Wassersucht, vier Geschwister sind gesund. Als Kind überstand Pat. Keuchhusten und Masern; in der Folgezeit häufig Halsentzündungen, sonst gesund, bis vor $^1/_2$ Jahr. Damals traten Appetitstörungen und Stuhlunregelmäßigkeiten auf. Ab und zu, im Anschlusse an Mahlzeiten, nie zur Nacht, krampfhafte Schmerzen im Oberbauche. Anfang Februar 1921 nach Schmerzanfall Gelbsucht, die an Intensität zunahm, während die Schmerzen sistierten. Gleichzeitig bemerkte sie am Stamme einen roten, kleinfleckigen Ausschlag. Nach 14tägiger Dauer der Gelbsucht Anschwellen der Beine und des Bauches. Seit 2—3 Tagen Atemnot und Singultus. Erste Menses mit 17 Jahren, regelmäßig, ein Abortus, ein Partus.

Status praesens: Große, kräftige Pat. Starker Ikterus. Gesicht leicht gedunsen, cyanotisch. Mäßige Dyspnöe. Mächtiges Ödem der unteren Extremitäten und des Sacrums. Ascites und Anasarca. An der Innenseite beider Oberschenkel zwanzighellerstückgroße, mit Eiter gefüllte Bläschen, ebensolche auch am Os sacrum und in der Interglutealfalte.

Im Bereiche des Caput außer hyperplastischen Tonsillen keine Abweichungen von der Norm. Am Halse gestaute, nicht pulsierende Venen.

Zwerchfellhochstand und mangelhafte Verschieblichkeit der Lungenränder. Atmungsgeräusch verschärft und rauh.

Herz quergestellt, wenig mobil. An den Spitzen gespaltener erster Ton und akzentuierter zweiter. Der zweite Pulmonalton verstärkt. Der zweite Aortenton akzentuiert und klingend. Aorta in jugulo nicht palpabel. Art. radialis gerade, enge, weich, Puls klein, leicht unterdrückbar, andeutungsweise celer, Abdomen kugelig vorgewölbt, zeigt Fluktuation und bei Lagewechsel verschiebliche Flankendämpfung. Leber in Kantenstellung, linker Lappen vergrößert, Milz perkutorisch vergrößert, Temperaturen subfebril. Harn: Alb.: Spuren, Sach.: negativ; Bilirubin



negativ, Urobilin: +++. Stuhl cholisch. Bei der Abdominalpunktion werden 6500 ccm Flüssigkeit abgelassen. Diese weist ein spezifisches Gewicht von 1012, Alb.: 1%, negative Rivalta R. auf. Nach der Punktion Leber tastbar, derb, von mehreren großen Höckern durchsetzt. Die Milz bis in Nabelhöhe reichend.

Röntgenuntersuchung ergibt quergestelltes Herz mit plumpem linken Ventrikel und Anwachsung der Spitze; durch Stauung verdunkelte Lungenfelder. Wassermannreaktion im Blute und Acites: +++.

Decursus: Auf kombinierte einschleichende Mirion-Salvarsanbehandlung allmählicher Rückgang des Ikterus und der Hydropsien. Nach $2^1/_2$ monatigem Spitalaufenthalt beschwerdefrei und seronegativ entlassen.

Klinische Diagnose: Gummöser Prozeß der Leber mit Drüsen oder Strängen an der Leberpforte. Accretio cordis, Hypoplasie der Gefäße.

Fall 26. Marie H., 48 Jahre.

9. II. 1919. Anamnese: Vor 22 Jahren Lungen- und Rippenfellentzündung, 9 Wochen später ein Augenleiden, dessentwegen mit Schmierkur (32 Hg-Einreibungen) behandelt. Vor 8 Jahren Magenbeschwerden. Druckgefühl und Erbrechen nach dem Essen. Vor 7 Jahren krampfartige Schmerzen im Oberbauche rechts und Gelbsucht. August 1918 Knochenschmerzen im rechten Unterschenkel. Dezember 1918 Unsicherheit im rechten Bein. 14 Tage später die rechte Hand schwach und gefühllos. Gleichzeitig Kopfschmerzen. Anfang Dezember 1918 bemerkte Pat. vier Geschwülste an den Rippen, die unter Schmerzen beständig an Größe zunahmen. Vor 3 Wochen Anschwellen des Bauches, eine Woche später auch der Beine. Zur selben Zeit Appetitlosigkeit, Übelkeiten, Blähungen. Erste Periode mit 21 Jahren, kein Partus, kein Abortus.

Status praesens: Muskulatur und Fettpolster atrophisch, Hautkolorit bräunlichgelb, Skleren subikterisch. Ödem der Unterschenkel, des Sacrum, Ascites. An den Rippen vier derbe, vom Knochen ausgehende Knoten von Walnußgröße, linke Pleura angewachsen, rechter Lungenrand einen Querfinger höher als der linke, respiratorisch nicht verschieblich. Herz horizontal gelagert, leicht vergrößert; Töne dumpf, zweiter Pulmonalton verstärkt. Abdomen kugelig vorgewölbt, Venen der Bauchhaut dilatiert. Freie Flüssigkeit im Bauchraume nachweisbar. Leber und Milz perkutorisch vergrößert, infolge der Spannung der Bauchdecken nicht palpabel. Nervenstatus: rechtsseitige Facialisparese mit Verschontbleiben des Stirnastes, Zunge weicht nach rechts ab. Die Extremitäten rechts gelähmt. Die Sehnenreflexe gesteigert; Babinski rechts; rechtsseitige Hemihypästhesie. Temperatur subfebril. Im Harn: Geringe Mengen Eiweiß, Zucker: negativ; Bilirubin: negativ, Urobilin: vermehrt. Im Sediment: Leukocyten und hyaline Zylinder. Blutdruck 150. Die Probepunktion der Pleura rechts ergibt staubförmig getrübte, seröse Flüssigkeit mit 2,4% Eiweißgehalt, positive Rivalta R. und ein Sediment von roten Blutkörperchen, Leukocyten und Endothelien. Am rechten Taschenband luetisches Geschwür. Wassermannreaktion: negativ.

Decursus: Während des Spitalaufenthaltes zunächst Zunahme der rechtsseitigen Pleuritis, gleichzeitige Vergrößerung des Bauches und zeitweise stärkerer Ikterus, dabei die Stühle nie acholisch. Unter spezifischer Behandlung, Schmierkur und Modenolinjektionen, Rückgang der Erscheinungen. Nach Schwinden des Ascites Leber tastbar, der rechte Lappen vergrößert, derb, der linke geschrumpft. Milz palpabel, derb. Bei der Entlassung am 7. VII. 1921 die Gummen an den Rippen geschwunden, von der rechtsseitigen Lähmung nur geringfügige Reste zurückgeblieben.

Klinische Diagnose: Lues III, Rippengummen, Lues hepatis und Perihepatitis gummosa. Gumma cerebri in der Gegend der inneren Kapsel links, Pleuritis



exsudativa rechts. Linksseitige Pleuraadhäsion. Luetisches Geschwür am rechten Taschenband.

Fall 27. Ursula Sch., 51 Jahre.

15. XI. 1921. *Anamnese*: Als Kind Typhus, Blattern und Vierziger überstanden. Vor 10 Jahren akquirierte sie von ihrem Manne eine Geschlechtskrankheit, ohne daß sie sich damals einer Behandlung unterzog. Vor 6 Monaten, angeblich nach Genuß von Schöpsenfleisch mit starken Bauchkrämpfen erkrankt. Gleichzeitig Gelbfärbung der Haut, Hautjucken, helle Stühle, dunkler Harn. 1 Monat später Schwellung des Bauches und der Beine. Seit dem 40. Lebensjahre Aussetzen der Menses.

Status praesens: Grazile Pat., mäßige Kachexie, Haut und Skleren stark ikterisch, dabei Blässe. Die unteren Extremitäten stark ödematös; Ascites, Anasarca. Indolente Drüsenschwellung in der linken Axilla, rechten Cubita und beiderseits in inguine. Tumor der rechten Clavicula nahe dem Sternalansatz. Die Haut darüber blaurot, daneben speckig belegte Fistelöffnung und strahlige Narben. Anisocorie, Tonsillen vergrößert.

Die linke Thoraxhälfte abgeflacht, bleibt bei der Atmung zurück, rechtsseitiger Zwerchfellhochstand bei guter respiratorischer Verschieblichkeit. Linkes Zwerchfell angewachsen. Über der linken Spitze Schallverkürzung und abgeschwächtes Atmen. Basal beiderseits feuchtes Rasseln. Herz quergestellt. An der Spitze weiches, systolisches Geräusch. Der zweite Ton über allen Ostien verstärkt. Radialis rigid, geschlängelt, Pulswelle mäßig hoch. Abdomen vorgewölbt. Flanken überhängend, gedämpft, bei Lagewechsel tympanitisch. Leber nicht palpabel, Milz nicht bestimmbar. Temperatur subfebril; zeitweilig steiler Anstieg für wenige Stunden.

Harn: Eiweiß und Zucker negativ, Bilirubin: +, Urobilin: ++; Stuhl: cholisch, Sanguis: negativ; Magensaft: freie Salzsäure: θ, Gesamtacidität: 5; Bauchpunktion: 600 ccm, blutig seröse Flüssigkeit vom spez. Gewicht 1007 und negative Rivalta R.

Der Blutbefund einer sekundären Anämie entsprechend. Osmotische Resistenz: Min.: 0,46, Max.: 0,34; Wassermannreaktion im Serum und Ascites: +++.

Decursus: Unter Kalomel und späterer Salvarsan-Mirionbehandlung langsames Abklingen der Erscheinungen. Leber nach Verschwinden des Ascites vergrößert, von weicher Konsistenz, etwas plumperem Rand, Milz nicht palpabel.

Klinische Diagnose: Lues III mit Gummen der rechten Clavicula, luetischer Prozeß an der Leberpforte, linksseitige Pleuraschwarte.

Diese 3 Fälle repräsentieren die proliferativen Formen der Leberlues im tertiären Stadium. Charakteristisch für dieses syphilogene cirrhoseähnliche Syndrom ist eigentlich nur der Effekt der antiluetischen Behandlung, evtl. die positive Wassermannreaktion im Blute und Ascites, die aber, wie Fall 26 zeigt, auch fehlen kann. Gleichzeitige Knochengummen weisen der Diagnose den Weg. Zum Bilde dieser Erkrankungen scheinen auch subfebrile Temperaturen zu gehören mit plötzlichen hektischen Zacken, ferner nach Art von Koliken auftretende Schmerzen in der Lebergegend. Als anatomisches Substrat kommen Lebergummen, Hepar lobatum und perihepatitische Prozesse luetischer Natur in Betracht, die zur Kompression der Gallenwege und Pfortader führen.

Eine recht seltene Lokalisation eines luetischen Prozesses führte in dem folgenden Falle zur Gelbsucht:



Fall 28. Wilhelmine H., 51 Jahre.

Anamnese: Pat. stammt aus einer tuberkulös belasteten Familie. Von zwölf Geschwistern starben fünf. Mit 21 Jahren luetische Infektion. Pat. wurde damals behandelt. Vor 14 Jahren wegen Ovarialcyste operiert. Vor 3 Jahren Nierenentzündung. Seit Juni 1921 wechselnd Magenbeschwerden, Abmagerung, Druck im Oberbauche gegen das Kreuz ausstrahlend, unabhängig von der Mahlzeit, auch in der Nacht auftretend. Später Aufstoßen, selten Erbrechen. Vor 2 Monaten Gelbfärbung, die immer stärker wurde. Gleichzeitig fiel ihr die dunkle Farbe des Harnes und die Helle der Stühle auf. Vor einem Monat starkes Hautjucken. Seit 14 Tagen intensives Durstgefühl, so daß Pat. literweise zu trinken und urinieren begann. Fünf Partus, drei Kinder starben in früher Jugend.

Status praesens: Grazile Pat., stark abgemagert, mäßig intensive Gelbfärbung der Haut und Skleren. Keine Ödeme. Linke Lidspalte enger als die rechte. Macula der rechten Hornhaut. Pupillenreaktion prompt; Zunge nicht belegt, Tonsillen zerklüftet.

Halsvenen leicht dilatiert, zeigen mitgeteilte Pulsation. Struma des Schilddrüsenmittellappens. Über der Lunge die Erscheinungen einer trockenen Bronchitis. Herz nach rechts verbreitert, der erste Ton an der Spitze dumpf. Zweiter Ton akzentuiert. Zweiter Aortenton leicht klingend.

Rechte Subclavia höherstehend. Arteria radialis geschlängelt, Wand verdickt, Puls bleibt etwas länger unter dem Finger bestehen. Abdomen im Thoraxniveau. Operationsnarbe in der Medianlinie. Leber und Milz nicht vergrößert. Bei tiefer Palpation im Epigastrium druckschmerzhafte, strangförmige Resistenz tastbar. 5—6000 ccm hellen Harnes täglich vom spez. Gewicht 1030—1032, Alb.: negativ. Zucker: stark positiv (5—6%), Aceton und Acetessigsäure: negativ, Urobilin: +++, Bilirubin: +. Kein Indican.

Stuhl hell, Stercob lin: positiv, mikroskopisch reichlich unverdaute Muskelfasern und Fett in Tropfenform. Nach Fettbelastung (200 g) Butterstuhl.

Duodenalsaft konnte nicht gewonnen werden. Wassermannreaktion: +++.

Decursus: Auf antiluetische Therapie (Salvarsan, Mirion) rascher Rückgang des Ikterus. Der prozentuelle Zuckergehalt bleibt zunächst unverändert, doch nimmt sehr bald der Durst und die Harnmenge ab. Auf Diabetikerregime gesetzt verliert Pat. sehr rasch den Zucker, nach 2 Wochen wird mäßige Kohlenhydratzulage anstandslos vertragen.

In diesem Falle weist also der Symptomenkomplex: Ikterus, Polydipsie, Glykosurie und Fett und Muskelfaserstühle auf die Bauchspeicheldrüse hin. Allem Anscheine nach liegt hier ein Analogiefall zu einer Beobachtung *Umbers* vor, der ein ähnliches Syndrom bei einer Pankreatitis luetica fand. Auch in unserem Falle berechtigt uns die positive Wassermannreaktion, vor allem aber der glänzende Effekt der antiluetischen Behandlung auf den Diabetes und Ikterus zur Annahme einer luetischen Pankreatitis, die durch Schwellung des Kopfteiles zu einem inkompletten Verschluß des Choledochus geführt hat.

Zusammenfassung:

Der Zusammenhang zwischen Lues und Ikterus kann verschiedener Art sein. Im sekundären Stadium der Lues kommt vor allem eine syphilotoxische Parenchymschädigung, im tertiären kommen proliferative Prozesse in der Leber und in der Umgebung dieses Organes



in Betracht, die eine Kompression der Gallenwege verursachen. Im Sekundärstadium der Lues haben wir folgende Variationen von Ikterus und Lues kennengelernt:

1. Eine sicher syphilogene Gelbsucht, den Icterus lueticus praecox.

2. Eine Form im Latenzstadium, bei welcher unter Berücksichtigung anderer Faktoren eine Beziehung zur Lues mit mehr minder großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. Dem Salvarsan kommt für diese Formen auf Grund unserer Erfahrungen höchstens die Rolle einer akzidentellen Hilfsursache zu (Parenchymschock auf Grund schwerer Allgemeinreaktion).

3. Eine Form, die dem Typus des Ikterus catarrhalis entspricht, bei der ein Zusammenhang mit der Lues fraglich ist.

4. Eine zufällige Kombination von Ikterus und Lues wie in unserem Falle von Cholelithiasis.

Literatur.

Aladow, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 2578. — *Aschner*, Wien. med. Wochenschr. 1896, Nr. 32. — *Arzt*, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 123 u. 189. — *Arzt* und *Kerl*, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 23. — *Bäumler*, Syphilis. Leipzig 1886. — *Bauer*, Lues und innere Medizin. Deuticke, Leipzig—Wien 1910. — *Behring*, zit. bei *Kirch* und *Freundlich*. — *Bendig*, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 26; Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1144. — *Boas*, Die Wassermannsche Reaktion. Karger, Berlin 1914. — *Brandenburg*, Umfrage. Med. Klinik 1921, S. 556 u. 588. — *Brugsch* und *Schürer*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 601. — *Bruns* und *Löwenberg*, Berl. klin. Wochenschr. 1919. — *Buschke*, Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 238. — *Riecke*, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Fischer, Jena 1914. — *Buschke* und *Fischer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, B. **82**, H. 1. — *Cornil*, zit. bei *Senator*. — *Engel-Reimers*, Jahrbuch der Hamburger Staatskrankenanstalt 1889, I., S. 325; Monatshefte f. prakt. Dermatol. **15**, 477, 1892. — *Eppinger*, Hepatolienale Erkrankungen. Berlin 1920. — *Eppinger*, Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus im Handbuch von Kraus-Brugsch. — *Eppinger*, Wien. klin. Wochenschr. 1908 — *Eppinger*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**, **33**. — *Fabry*, Med. Klinik 1918, S. 260. — *Finger*, zit. bei *Buschke* und *Riecke*, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Fischer, Jena 1914. — *Fischer, B.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 939 u. 976; Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1803. — *Fischer, W.*, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 19. — *Fraenkel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 225. — *Friedmann*, Dermatol. Zeitschr. 1918. **26**, 317. — *Fuhs*, Sitzungsber. d. Wien. dermatol. Ges. v. 13. I. 1921; Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 1921, Nr. 1, S. 16. — *Gaucher* und *Giroux*, Ann. des malad. vener. 1909, H. 7. — *Gennerich*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 1243; Berl. klin. Wochenschr. 1919, S. 769. — *Gubler*, Gaz. med. de Paris 1854, Nr. 13 u. 15. — *Hart*, Med. Klinik 1921, Nr. 19, S. 537. — *Herxheimer* und *Gerlach*, Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **68**, 93. 1921. — *Hirsch*, zit. *Brandenburgs* Umfrage, Med. Klinik 1921, S. 556 u. 588. — *Hoffmann, E.* Dtsch. med. Wochenschr. 1906; Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 46. — *Hofmann, Ed.*, Dermatol. Zeitschr. 1920, H. 1. — *Hoppe-Seyler*, zit. bei *Kirch* und *Freundlich*. — *Huber*, Dtsch. med. Wochenschr. 1895, Ver.-Beil., S. 97. — *Hutschinson*, zit. bei *Werner*. — *Kirch* und *Freundlich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig.,





136, 107. 1921. — *Klausner*, Münch. med. Wochenschr. 1911. **2**, 570. ; Abhandl. über Salv., Ehrlich 1912, Lehmann **3**, 384. — *Kuttner*, Brandenburgs Umfrage. Med. Klinik 1921, S. 556 u. 588. — *Lanceraux*, Traité historique et pratique de la Syph. 1866, S. 146. — *Lasch*, Berl. klin. Wochenschr. 1894, S. 906. — *Lebert*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **7**, 344. 1854. — *Liebermeister*, Dtsch. med. Wochenschr. 1893, Nr. 16. — *Mauriac*, Gaz. hebdomad. de med. et chir. 1888, Nr. 36 u. 37. — *Schröder*, Contrib. a l'étude de l'ictère syph., seconde Thése de Paris 1886. — *Mentberger*, zit. bei *Herxheimer* und *Gerlach*, Arsentherapie der Syphilis. Fischer Jena 1913. — *Michael*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **120**, 694. 1914; Med. Klinik 1915, S. 809. — *Michelli* und *Quarelli*, zit. bei *Klausner*. — *Milian*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **122**, 746. 1916; Ann. des malad. vener. **6**, H. 10. — *Moxter*, Fortschr. d. Med. **17**, 441. 1897. — *Müller, R.*, Die Serodiagnose der Syphilis. Urban und Schwarzenberg. 1913, S. 125. — *Nast*, zit. bei *Tachau*. — *Otto*, Inaug.-Diss. Kiel 1894; Ref. Dermatol. Zeitschr. **2**, 267. 1895. — *Pinkus*, Med. Klinik 1910, S. 1452; Dermatol. Zeitschr. **28**. 1919. — *Pulvermacher*, Dermatol. Zeitschr. **24**, 674. 1917; **27**, 191. 1919. — *Rehder* und *Beckmann*, Zeitschr. f. klin. Med. **84**, 234. 1917. — *Richter*, Charité Annalen **23**, 238. 1898. — *Rille*, Med. Klinik 1910, S. 38. — *Romberg*, Brandenburgs Umfrage. Med. Klinik 1921, S. 556 u. 588. — *Šamberger*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **67**, 89. — *Schlesinger*, Brandenburgs Umfrage. Med. Klinik 1921, S. 556 u. 588. — *Senator*, Charité Annalen, 18. Kongr. f. inn. Med. 1893. — *Silbergleit*, Zeitschr. f. klin. Med. **88**, 333. 1919. — *Stern*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1127; zit. bei *Ebstein* im Handbuch der Geschlechtskrankheiten, Bd. III, T. 1. — *Strümpell*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 1219. — *Stümpke*, Med. Klinik 1919, S. 946. — *Stümpke* und *Brückmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 7. — *Stühmer*, zit. bei *Kirch* und *Freundlich*. — *Tachau*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 677; Dermatol. Zeitschr. **32**, 310. 1921. — *Taege*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 815. — *Ullmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig., **114**, 511. 1913. — *Umber*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 20 u. 21; Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 47; 1914. — *Wechselmann*, zit. bei *Kirch* und *Freundlich*, Brandenburgs Umfrage. Med. Klinik S. 556 u. 588. — *Weil*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 2632. — *Weltmann* und *Tenschert*, Wien. med. Wochenschr. 1922. — *Werner*, Münch. med. Wochenschr. 1897, S. 736. — *Zimmern*, Dermatol. Zeitschr. **27**, 138. 1919[1]).

[1]) Die nach Abschluß der Arbeit erschienene Publikation *Strisowers* (Wien. Arch. f. klin. Med. 1922, **3**, S. 153) konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

Ein Beitrag zur Naevusfrage.

Die Histologie eines ins Riesenhafte gewachsenen weichen Naevus.

Von

Priv.-Doz. Dr. **H. Fischer.**

(Aus der Universitätshautklinik Köln [Direktor: Professor *Zinsser*].)

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Februar 1922.)

Es sind in der Hauptsache zwei Fragen, die bezüglich der weichen Naevi aktuell und auch bis heute noch unentschieden sind; das ist erstens die Frage nach der Herkunft der Naevuszellen und zweitens die Frage nach ihrem Charakter in morphologischer und biologischer Hinsicht. Stammen die Naevuszellen aus dem Ektoderm, sind es Abkömmlinge der Basalzellen oder anderer epithelialer Zellen, behalten sie epithelialen Charakter oder ändern sie ihren morphologischen Charakter und evtl. inwiefern, oder sind es primär mesenchymale Zellen, die diesen Charakter von vornherein haben? Was die Frage nach dem morphologischen Charakter der Naevuszellen angeht, so ist zurzeit noch keine Einigkeit darüber erzielt, ob die Zellen des weichen Naevus epithelialen oder mesenchymalen Charakter haben, ob sie im Naevuszellverband den Charakter der Epithelzellen bewahren oder sekundär anderen Charakter annehmen, oder ob sie primär echte faserbildende Zellen sind. Mit dieser Frage hängt eng zusammen die Bedeutung und die Deutung des in den weichen Naevi beobachtenden Bindegewebes; es handelt sich um die Frage, in welcher Beziehung steht das in den weichen Naevi beobachtete Bindegewebe zu den Naevuszellen, inwieweit ist es vorhanden, wie verhält es sich zu den Naevuszellen, ist es Bindegewebe des Coriums, das zwischen die Naevuszellen gewachsen ist, das die einzelnen Zellen evtl. umwachsen hat, ist das Auftreten von Bindegewebe im Naevus eine sekundäre Erscheinung, die evtl. degenerativen Charakter hat, oder ist das Bindegewebe ein Produkt der Naevuszelle, ist die Bindegewebsfaser modifiziertes Protoplasma der Naevuszelle, also von der Naevuszelle produziert? Und wenn diese letztere Frage bejaht werden sollte, bliebe noch immer die Frage offen, ob wir es mit *primär* mesenchymalen Zellen zu tun haben, oder ob es sich in den Naevuszellen um Abkömmlinge des Ektoderm handelt, die sich durch



Verlagerung ins Corium so verändert haben, daß sie zu faserbildenden Zellen werden. Ist eine derartige Metaplasie von differenzierten Zellen postfötal nach unseren bisherigen Kenntnissen überhaupt möglich? Eine weitere Frage ist dann die, ob alle weichen Naevi histogenetisch identisch sind und ob es nicht epitheliale und mesenchymale weiche Naevi nebeneinander gibt. Diese Ansicht ist rein theoretisch betrachtet sehr wohl möglich; die Haut setzt sich aus zwei Keimblättern zusammen, einem mesodermalen und einem ektodermalen Anteil, und es ist sehr wohl möglich, daß es neben den angeborenen ektodermalen auch mesenchymale angeborene Mißbildungen der Haut in Form der weichen Warzen gibt.

Die älteste Auffassung war die, daß die weichen Naevi Fibrome seien, die aus jungem, gallertartigem Bindegewebe sich zusammensetzten. *v. Recklinghausen* glaubte gleichfalls an den mesodermalen Ursprung der weichen Naevi, die er als Lymphangiofibrome bezeichnete. Der eigentliche Streit um die Naevuszellen ist aber erst entbrannt, als *Unna* im Jahre 1893 die Naevuszellen als epitheliale Gebilde bezeichnete und die Naevi mithin als Epitheliome ansprach, wobei er sich eingehend gegen die Anschauung von *v. Recklinghausen* wandte. Seit dieser Zeit sind die Histopathologen in zwei große Lager gespalten; ein Teil nimmt mit *Unna* die epitheliale Genese an, wobei *Kromayer* eine Entwicklung der aus dem Epithelverband abgetrennten Zellen zu Bindegewebszellen annimmt, während die andere Richtung, deren Hauptvertreter *Ribbert* war, die primäre mesenchymale Genese der weichen Naevi vertrat. In letzter Zeit hat sich dieser Streit immer mehr zugunsten der *Unna*schen Hypothese gewandt, aber es sind doch eine Menge Bedenken gegen diese Hypothese auch bis heute noch nicht beseitigt und der Streit um die Naevuszellen ist noch nicht erledigt. Vor allem ist es eine theoretische Überlegung, die von *Hoffmann* und *Friebös* in einer gemeinsamen Arbeit und neuerdings auch wieder von *Frieboes* in seiner Histopathologie der Haut als Bedenken gegen die epitheliale Genese geltend gemacht wird. *Unna* und seine Nachfolger lassen die Naevuszellen der weichen Naevi aus den Basalzellen entstehen. Nun ist es doch auffallend, daß alle übrigen „Naevi" der Haut, deren Abstammung von der Basalzellenschicht wir kennen, zeitlebens ihren epithelialen Charakter beibehalten, während die weichen Naevi es nicht tun, die Zellen vielmehr eine Metamorphose durchmachen sollen, derart, daß in ihnen ihre Mutterzellen, die Zellen des Deckepithels, nicht mehr zu erkennen sind. Es ist dies, wie *Hoffmann* und *Frieboes* sagen, ein eigenartiger Gegensatz, der zwischen den weichen Naevi und den echten epithelialen Naevi besteht, deren Zellen keinerlei Andeutung einer solchen Umwandlung, wie *Unna* und andere sie annehmen, aufweisen. Das ist eine Tatsache, die doch schwerwiegende Bedenken gegen die epitheliale Genese der



weichen Naevi aufkommen läßt. Die Theorie von *Kromayer*, wonach die Naevuszellen zwar aus dem Epithel stammen, also epitheliale Zellen sind, aber eine Umwandlung zu Bindegewebszellen erfahren, hat in unseren heutigen Kenntnissen der Gewebelehre keine Stütze. Wir müssen auf Grund unserer heutigen Kenntnisse eine Entwicklnng differenzierter Epithelzellen zu Bindegewebszellen, dazu noch im postembryonalen Leben, ablehnen. *Frieboes* hat neuerdings für das Epithel die Anschauung vertreten, daß es aus einer ektodermalen und einer mesodermalen Komponente bestehe und er hat bezüglich der Naevusfrage einen ähnlichen Standpunkt wie *Kromayer* angenommen; er läßt die Naevuszellen auch aus dem Epithel abstammen, hält sie aber nicht für ektodermale Bestandteile des Epithels, sondern für mesodermale. Die „Faserkorbmutterzellen“ des Epithels tropfen vom Epithel ab und werden zu Naevuszellen, sie sind also echte mesodermale Zellen. Wichtig hierbei scheint mir zu sein, daß *Frieboes* den fertigen Naevuszellen einen mesodermalen Charakter zuerkennt, sie also als faserbildende Zellen ansieht. Die Argumente *Unnas* für seine epitheliale Theorie sind nicht unwidersprochen geblieben und seine Abbildungen vielfach nicht als überzeugend anerkannt. Auffallend waren stets die vielfach absolut divergierenden Untersuchungsergebnisse einzelner sehr sachkundiger Untersucher; die einen vertraten auf Grund ihrer Untersuchungen den mesodermalen, die anderen den epithelialen Charakter der Naevuszellen. Dem entsprechen auch die von den einzelnen Untersuchern gegebenen Abbildungen ihrer Naevi. Es fällt das vor allem auf, wenn man die Abbildungen von *v. Recklinghausen* und *Riecke* einerseits und *Unna* anderseits miteinander vergleicht. Man hat hier den Eindruck, daß es sich um ganz verschiedene Substrate handelt. Auffallend ist ferner, daß Autoren, die zunächst Anhänger der mesenchymalen Genese waren, oder die Frage unentschieden ließen (*Krompecher*, *Fick*, *Kyrle*) durch *einen* „einwandfreien“ Fall zu überzeugten Anhängern der epithelialen Genese wurden. Auch hier zeigen die Abbildungen der betreffenden Fälle ganz verschiedenen Charakter der Zellen in den einzelnen Fällen. Besonderen Wert glaube ich dann noch legen zu sollen auf das makroskopische Substrat der Untersuchung in jedem Falle; man findet auch hier, daß makroskopisch wesentliche Abweichungen in den einzelnen Fällen sich zeigen. Die Verschiedenheit im Aussehen der Naevuszellen und auch der ausgebildeten fertigen Naevi in verschiedenen Fällen erkennt auch *Unna* an, aber er deutet diesen differenten Befund so, daß es sich dabei um verschiedene Entwicklungsstadien der weichen Naevi handle; vor allem die Bindegewebsbildung in den weichen Naevi führt er auf eine fibromatöse Degeneration zurück. *Unna* betont für die Naevuszellen, daß sie grade durch den Mangel an *selbständiger Bildung von Collagen* zu den Bindegewebszellen in einem Gegensatz ständen und



sich als echte Epithelien erwiesen. Grade auf die selbständige Bildung von Collagen legt *Unna* entscheidenden Wert, das ist das Charakteristikum der Mesenchymzelle; nicht auf das *ledigliche Vorhandensein* von Bindegewebsfasern zwischen den Zellen; dies vertrage sich mit der epithelialen wie der desmoiden Theorie gleich gut. Daß dies zwischen den Naevuszellen befindliche Bindegewebe von den Naevuszellen selbst stamme, ist bis jetzt stets mehr oder weniger per exclusionem geschlossen worden, ein exakter Beweis hierfür ist bisher nicht erbracht. Dieser fehlende exakte Beweis für die selbständige Bildung von Collagen durch die Naevuszellen ist auch heute noch die Lücke in der mesenchymalen Auffassung der weichen Naevi. Es wird also in erster Linie darauf ankommen, das Verhalten des Bindegewebes im weichen Naevus genau zu studieren und evtl. die selbständige Bildung von Collagen, d. h. des „zwischen" den Naevuszellen vorhandenen Bindegewebes durch die Naevuszellen selbst zu beweisen.

Mit Rücksicht auf die widersprechenden Ansichten der Autoren ist aber auch die Frage aufgeworfen worden (*Josef*, *Möller*, *Fox*, *Herxheimer-Bornemann*, *Wieting* und *Hamdi*), ob alle weichen Naevi histogenetisch einheitlich seien und ob es nicht vielleicht neben epithelialen auch mesodermale weiche Naevi gäbe, eine Auffassung, deren theoretische Möglichkeit oder sogar Wahrscheinlichkeit bereits erwähnt wurde. Falls diese Auffassung zuträfe, wäre die Kluft zwischen den Anhängern der epithelialen und mesenchymalen Naevustheorie überbrückt, beide beständen zu Recht. Dann würden wir also neben primär faserbildenden weichen Naevi solche haben, die dauernd ihren epithelialen Charakter behalten. Zum Beweis hierfür ist es nötig, daß wir bei Erwachsenen, die mit seit Kindheit bestehenden weichen Naevi behaftet sind, in dem einen Falle *primär faserbildende* Naevuszellen feststellen können — der Naevus hat als Ganzes dann einen bindegewebigen Charakter — und in einem anderen Falle Naevuszellen von epithelialem Charakter in epithelialen Zellverbänden, wo die Zellen in Gestalt und gegenseitiger Lagerung den Charakter des Epithels haben, wo die im ersten Falle vorhandene Umrahmung bzw. Abgrenzung jeder einzelnen Zelle mit einem collagenen Fasergewebe nicht vorhanden ist.

Die Frage nach dem Charakter der Naevuszelle scheint mir deshalb so schwer zu entscheiden, weil der Naevus meist in einem gewissen Ruhestadium sich befindet; er vergrößert sich höchstens entsprechend dem Körperwachstum, bleibt aber vielfach auch auf einer gewissen Größe stehen. Die Naevuszellen befinden sich hierbei ebenfalls in einem Stadium der Ruhe, ihre Lebensäußerungen kommen nicht so zur Geltung wie bei den Zellen eines wachsenden Tumors; vor allen Dingen die regenerative Fähigkeit der Zellen ist latent; auch *Unna* betont, daß eine Zellteilung in den Naevi sehr langsam vor sich gehen muß. Daß sie



aber vorhanden ist, beweist das ab und zu auftretende Wachstum kleiner stationär gewordener weicher Naevi zu Riesennaevi, wobei diese in keiner Weise den Charakter maligner Tumoren annehmen. An solchen ins Riesenhafte gewachsenen Naevi sind natürlich die Lebensäußerungen der Naevuszelle gesteigert; es lassen sich dieselben hier viel besser beurteilen wie an den im Ruhestadium befindlichen Zellen. Bei derartig gesteigerter Lebensäußerung läßt sich auch eher entscheiden, ob die betreffende Zelle ein Zwischengewebe produziert — da man eine Steigerung dieser Zelltätigkeit hier ebenfalls erwarten darf — oder ob sie dies nicht tut, d. h. ob sie Mesenchymzelle oder Epithelzelle ist, Fragen, die bei einer im Ruhestadium befindlichen Zelle, wo die einzelnen Funktionen der Zelle mehr latent vorhanden sind, schwieriger zu beurteilen sind.

Als ein sehr geeignetes Objekt zur Klärung dieser Frage erschien mir ein Riesennaevus auf der Kopfhaut in Form der Cutis verticis gyrata. Die Vermutung, daß man bei dieser Geschwulst die Naevuszellen in erhöhter Proliferationstätigkeit sehen werde, bewahrheitete sich vollkommen. Sowohl in der Peripherie nach der unveränderten Haut hin, wie auch in der Mitte des Tumors war deutliches Wachstum zu erkennen; am Rande mehr in die Fläche gehend, in der Mitte mehr in die Höhe gegen das Epithel zu. Nach Angabe des Patienten war die große Geschwulst aus einem kleinen weichen Naevus entstanden, wie er noch hinter dem linken Ohr und an anderen Stellen des Körpers vorhanden ist. Diese Angabe wurde durch die histologische Untersuchung bestätigt. Die große Geschwulst auf dem Kopf, die kleine hinter dem Ohr, der Tumor am rechten Fuß und die kleinen Tumoren am Körper zeigten histologisch dasselbe Bild, das der weichen Naevi. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich nun — besonders wurde dieser Beweis bei dem großen Kopftumor erbracht —, daß es sich bei den Naevuszellen dieser Geschwülste um primär faserbildende Zellen handelt, daß die Naevuszellen selbständig Collagen bilden, wobei sich das Protoplasma jeder Zelle an der Peripherie zu einer collagenen Faser verdichtet. Bei jungen Zellen ist noch viel Protoplasma vorhanden, bei den älteren — und tiefer gelegenen — bildet sich immer mehr Protoplasma zu Fasergewebe um, so daß schließlich der Kern ohne Protoplasma oder mit einem geringen Rest von Protoplasma im Fasergewebe liegt. Es zeigte sich, daß diese Tätigkeit der Naevuszelle, Fasergewebe zu bilden, im Ruhezustand viel geringer war wie bei starkem Wachstum, wo die Umbildung des Protoplasma der Naevuszelle zu Fasern viel stärker war und nicht überall lediglich von der Peripherie der Zellen ausging, nach dem Kern zu fortschreitend, sondern wo die Faserbildung bei syncytialem Wachstum des Naevus im ganzen reichlich vorhandenen Protoplasmas vor sich ging, indem sich in der Protoplasma-



masse eine Menge feiner Fibrillen bildeten, die sich nachher zu gröberen Fasern verdichteten. Es wird dies im folgenden näher ausgeführt werden.

Ich lasse hier die Krankengeschichte unseres Pat. kurz folgen; sie wird ausführlicher an anderer Stelle mitgeteilt werden.

Gesunder Mann von 30 Jahren. Innere Organe und Nervensystem ohne Befund. Auf dem Hinterkopf große breite Geschwulst 3—4 cm hoch; zeigt in den Randpartien sehr deutlich Form von Gehirnwindungen. Farbe rötlichgelb, Oberfläche leicht granuliert. Maße: 23 : 25 cm. Haare büschelförmig in den Furchen. Geschwulst mit Haut gut verschieblich auf dem Schädel. Konsistenz weich. Hinter dem linken Ohr haselnußgroße, weiche, breit gestielte Geschwulst von typischem Aussehen der weichen Warzen. Gleichgroße Geschwulst, aber härter am inneren rechten Fußrand. Kleinere Geschwülste der gleichen Art auf Brust, Rücken und Oberschenkel. Nach Angabe des Pat. war an Stelle der großen Geschwulst auf dem Kopf seit Geburt eine kleine Geschwulst genau wie hinter dem linken Ohr, die allmählich zu der jetzigen Größe auswuchs. Anamnestisch sonst nichts von Bedeutung, auch bezüglich der Familienanamnese.

Neben diesen weichen Naevi unseres Patienten untersuchte ich eine Reihe anderer weicher, zum Teil pigmentierter Naevi. Ein Teil dieser Naevi — gleichfalls seit Jugend bestehend bei Erwachsenen — zeigte im Vergleich zu den ersteren einen ganz anderen Charakter; sowohl die Zellen selbst wie auch das Bindegewebe in seinem Verhalten den einzelnen Zellen gegenüber. Bindegewebe zieht auch hier innerhalb der weichen Naevi hin, aber es sind einzelne Faserzüge, zwischen denen entweder Reihen von Zellen liegen, wobei die Zellen von jeder bindegewebigen Begrenzung frei sind, oder einzelne Komplexe von Zellen sind von Bindegewebe — alveolär — eingefaßt. Die einzelne Zelle hat nicht, wie bei den oben erwähnten Naevi, eine bindegewebige Randbegrenzung in Form einer Faser, die sich mit denen der benachbarten Zellen zu Faserzügen vereinigt, so daß jeder Kern mit dem Protoplasma gewissermaßen in einem Faserkorb eingebettet ist. Die Zellen entbehren hier diese bindegewebige Randbegrenzung. Das vorhandene Bindegewebe ist kein Produkt der Zellen wie vorhin, es sind Fasern des cutanen Bindegewebes, zwischen die reihenförmig Naevuszellen eingedrungen sind, oder Komplexe von Zellen sind von Bindegewebe sekundär umgeben; es handelt sich um epitheliale Lagerung. Die Zellen selbst sind in diesem Falle auch verschieden von den vorhin erwähnten; die Kerne sind regelmäßiger rund, das Protoplasma ist meist in geringerer Menge vorhanden. Meist hat das Protoplasma einen anderen Ton wie in den vorher erwähnten Naevi, die ganzen Zellen gleichen in ihrem färberischen Verhalten bei bestimmter Färbung und in der Lagerung zueinander mehr den Epithelzellen, die Zellkonglomerate gleichen sehr gewissen Formen der Krompecherschen Basalzellentumoren. Bei diesen Fällen ist nichts vorhanden, was an einen Bindegewebscharakter erinnert; die Zellen haben epitheliales Aussehen und epitheliale Lagerung.



Ich halte bei diesen weichen Naevi eine epitheliale Genese für wahrscheinlich; bei den ersteren eine mesenchymale Genese für sicher. Auf die Einzelheiten werde ich im folgenden näher eingehen.

Bei unserem Pat. wurden der kleine Tumor hinter dem linken Ohr, Stücke aus dem „Riesennaevus" auf dem Kopf und zwar aus der Mitte und aus den Randpartien, der Tumor am rechten Fußrand und ein kleiner Tumor vom Rücken mikroskopisch untersucht. Die Stücke waren zum Teil in *Müller*scher Flüssigkeit, zum Teil in Sublimat fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden in Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson*, nach *Weigert* und nach der *Heidenhainschen Modifikation der Malloryfärbung* gefärbt. Besonders die letztere Methode erwies

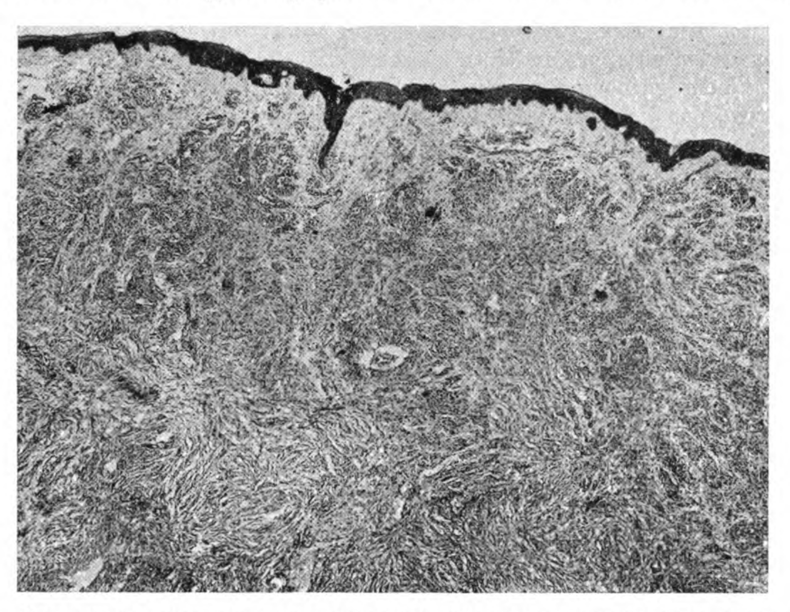


Abb. 1. Übersichtsbild von dem kleinen weichen Naevus hinter dem linken Ohr. In den oberen der Epidermis benachbarten Partien hat das Gewebe mehr zellulären, in den tieferen Partien mehr bindegewebigen Charakter. Das Tumorgewebe stellt eine zusammenhängende Masse dar, der Übergang des einen Gewebscharakters in den anderen ist ein ganz allmählicher. In der äußersten Schicht nach dem Epithel zu sieht man deutlich die „alveolären" Bildungen. Hämatoxylin-Eosin-Präparat. Schwache Vergrößerung.

sich als außerordentlich fruchtbar für unsere Frage. Sie ergab Details und Unterschiede in den einzelnen Zellarten, die mit den übrigen genannten Färbemethoden nicht zum Ausdruck zu bringen waren. Bei der genannten Modifikation der Malloryfärbung werden die Kerne leuchtend rot gefärbt, alle kollagen imprägnierten Bestandteile blau, außerdem Kolloid. Die epithelialen Gebilde (Epidermis, Haarbälge, Talg- und Schweißdrüsen) erscheinen ganz in Rot, auch die Berührungslinie der Zellen in diesen Verbänden, die Zellgrenzen, ebenso sind die „Intercellularbrücken" in der Epidermis blaßrot gefärbt. (Abb. 1.)

Der kleine Tumor hinter dem linken Ohr, der klinisch als weiche Warze imponiert, zeigte nun mikroskopisch genau den Bau der weichen Naevi, wie *v. Recklinghausen* ihn schildert. Die Hauptmasse der Geschwulst hat ihren Sitz in den tieferen Teilen der Cutis und in den oberen der Subcutis; nach der Epidermis zu reicht der Tumor mit seinen Zellen nicht bis an die Epidermis; von dieser ist er an den meisten Stellen durch eine breite Schicht sich nach *Mallory* intensiv blau-

färbenden Bindegewebes getrennt. Die oberen Partien der Tumormasse sind von den tiefer gelegenen unterschieden insofern, als sie zellreicher sind und weniger oder in den obersten Schichten gar keine Zwischensubstanz zeigen. Die Anordnung der Tumorzellen ist zugartig in senkrechter Richtung zur Hautoberfläche. In den obersten Partien nach dem Epithel zu zeigen die Zellen manchmal eine alveoläre Struktur. Der kontinuierliche Zusammenhang dieser oberen Naevuszellnester ohne Zwischensubstanz zwischen den einzelnen Zellen und den unteren mit viel Zwischensubstanz in einem vertikalen Strang ist deutlich zu sehen. Ein derartiger Naevuszellstrang stellt eine Entwicklung dar; die unteren Zellen in der Subcutis scheinen die ältesten Zellen zu repräsentieren, die obersten scheinen die jüngsten zu sein. Der Unterschied ist hauptsächlich bedingt durch Erscheinen einer Zwischensubstanz zwischen den Zellen, wobei das Protoplasma schmäler wird, was in den unteren Partien so stark ist, daß der Kern ohne Protoplasma ist oder mit einem geringen Rest den Fasern anliegt. Hierbei finden sich in dem Fasersystem, das jede Zelle umschließt, absolut keine Bindegewebskerne; es hat den Anschein, als ob das Fasergewebe, das stets zunächst in der Peripherie der ganzen Zelle gleichmäßig vorhanden ist, aus dem Protoplasma entsteht, daß es sich aus dem Protoplasma durch Umwandlung desselben zu Fasern entwickelt. Diese Umwandlung hat in den tieferen Teilen einen solchen Grad erreicht, daß nur noch geringe Reste oder nichts von dem Protoplasma übriggeblieben ist, wobei die Kerne sich auch verändern insofern, als sie weniger rund sind und mit ihrer längeren Achse in der Faserrichtung liegen. Aber auch in den tieferen Teilen ist von Bindegewebskernen keine Spur zu sehen trotz der enormen Entwicklung von Fasergewebe. Der ganze Naevus hat in seinen unteren und mittleren Partien ein fibröses Aussehen; das Fasergewebe, in dem viele Kerne liegen, beherrscht das ganze Bild; nach der Epidermis zu werden die Zellstränge weniger reich an Zwischengewebe, die Zellen reihen sich schließlich ohne Zwischensubstanz aneinander. Diese Zellen der oberen Schichten sind meist rund oder leicht oval, haben einen runden bläschenförmigen Kern und helles Protoplasma. Eine die Zelle abschließende Membran ist nicht zu erkennen. Bei Färbung mit *Mallory-Heidenhain* nimmt das Protoplasma dieser Zellen meist schon einen bläulichen Ton an, wo das Protoplasma der Epithelzellen noch vollkommen roten Ton behält. Ferner sieht man an den etwas tiefer vom Epithel in den Strängen gelegenen Zellen die Begrenzung der Zellen in Form einer blauen, die ganze Zelle umschließenden Faserschicht.

Der Bau des Tumors ist also so, daß er sich zusammensetzt aus einer Reihe miteinander eng zusammenhängender Zellzüge. Dieselben sind in dem oberen Teil des Tumors noch isoliert zu erkennen und lassen sich bis in die tieferen Partien der Geschwulst verfolgen. Hier ist allerdings die Selbständigkeit der Zellzüge nicht mehr so vorherrschend wie in der Peripherie, oben nach dem Epithel zu. Die einzelnen Züge liegen dichter zusammen und sie stellen ein festgefügtes Tumorgewebe dar, wobei eine fibröse Zwischensubstanz in den Vordergrund tritt, die die Hauptmasse des Geschwulstgewebes ausmacht, in der die Kerne der Geschwulstzellen eingebettet liegen. Nach oben zu ist diese Entwicklung von Zwischensubstanz allmählich geringer, um in den obersten Zellen evtl. gar nicht mehr vorhanden zu sein. Das Zwischengewebe entsteht hierbei aus einer Umwandlung des Protoplasmas der Tumorzellen zu Fibrillen. Zwischen diesen Fibrillen sind dann größere und kleinere spaltartige Räume frei, die wohl als Saftlücken des Gewebes zu deuten sind.



Der objektive Befund, den ich bei diesem Tumor erheben konnte, stimmt also im wesentlichen mit der Beschreibung überein, die *v. Recklinghausen* und *Bauer* über die weichen Warzen geben. Genaueres ist dort einzusehen. In der Deutung des Zwischengewebes, die sich nach meiner Überzeugung einwandfrei aus den Präparaten ergibt, stimmt meine dargelegte Auffassung mit der Auffassung von *v. Recklinghausen* und der von *Kromayer* gegebenen überein. Ich glaube sie am besten mit den Worten *Kromayers* wiedergeben zu sollen: ,,Die Art des schon beschriebenen Auftretens der Bindegewebsfasern in den Zellmassen spricht m. E. deutlich dafür, daß sie aus dem Protoplasma der Naevizellen selbst hervorgehen. Anfänglich sind es die Randpartien des Protoplasmas, die sich zu Fasern verdichten und mit den benachbarten Zellen zu Faserzügen verbinden. Später schreitet die Umwandlung des Protoplasmas zu Fasern nach dem Innern der Zelle immer weiter, so daß schließlich der Kern ohne deutlich nachweisbaren Protoplasmarest den Fasern direkt aufliegt.''

Hier ist die selbständige Bildung von kollagener Substanz durch die Naevuszellen auch lediglich aus den verschiedenen Zustandsbildern geschlossen, sie ist die Überzeugung des Autors auf Grund seiner Beobachtungen, ein einwandfreier Beweis ist nicht erbracht. So ist es auch bei den Präparaten von dem kleinen weichen Naevus unseres Patienten; man kann die Bildung der kollagenen Substanz durch die Naevuszelle aus den verschiedenen Zustandsbildern wohl schließen, und sie wird zur Gewißheit, wenn man die Vorgänge bei dem wachsenden weichen Naevus kennt; der *Beweis* für die Richtigkeit der Anschauung, daß das Bindegewebe zwischen den einzelnen Naevuszellen von den Zellen selbst gebildet sei, wird aber erst erbracht durch die Vorgänge bei dem großen Naevus.

Die meisten Naevi und damit ihre Zellelemente befinden sich in einem Ruhezustand, die Funktion der einzelnen Zelle ist bei dem langsamen Ablauf der Zellfunktionen im Ruhezustand schwer oder gar nicht zu erkennen. Deshalb ist das, was wir bei der Untersuchung der meisten Naevi sehen, mehr ein *Zustand* der einzelnen Zellen, wir sehen nicht den Ablauf der Lebensäußerungen. Auf unseren Fall angewandt: Wir konnten bisher die faserbildende Tätigkeit der Naevuszelle bei dem langsamen Ablauf der Zellfunktionen nicht einwandfrei beweisen, wir konnten sie nur aus den einzelnen Zustandsbildern der Zellen schließen. Ein Beweis für die Ansicht, daß die Naevuszellen Fasergewebe produzieren, war erst erbracht, wenn man diese fasernbildende Tätigkeit als Funktion neugebildeter Naevuszellen nachweisen konnte, von Zellen, die noch so jung waren, daß der Einwand sekundären Einwachsens des Bindegewebes aus der Umgebung nicht erhoben werden konnte. Für derartige Beobachtungen mußte ein in ungewöhnlichem Wachstum be-



griffener Naevus ein weit besseres Untersuchungsobjekt abgeben, wie die gewöhnlichen ruhenden weichen Naevi. Auch darf man erwarten, daß bei Zellen, bei denen die regenerative Tätigkeit um ein beträchtliches erhöht ist, auch andere Lebensäußerungen der Zelle in stärkerem Maße sich zeigen.

Es gelang mir nun an den Zellelementen des Riesennaevus auf dem Kopf unseres Patienten die erwähnten günstigen Untersuchungsbedingungen zu finden, und ich konnte hier einwandfrei zeigen, daß die in erhöhtem Wachstum begriffene Naevuszelle eine primär faserbildende Zelle ist.

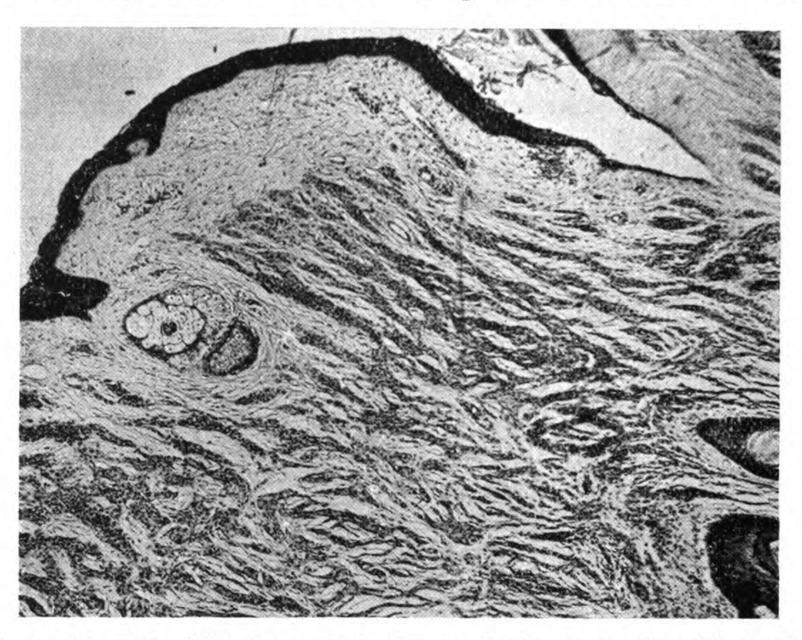


Abb. 2. Schnitt aus der Mitte des großen Kopftumors. Es ist nur der obere Teil des Schnittes wiedergegeben. Die Abbildung zeigt die Anordnung der Geschwulstelemente in Strängen. Zwischen Epidermis und Tumorgewebe ist eine breite Schicht von Bindegewebe sichtbar. Die Richtung der Zellstränge ist ziemlich senkrecht zur Epidermis. Hämatoxylin-Eosin-Präparat. Schwache Vergrößerung.

Sowohl in dem Stück aus der Mitte wie den Randparteien der Geschwulst zeigte sich ein lebhaftes Wachstum des Naevus und zwar in der Mitte in erster Linie nach oben, in den Randpartien in erster Linie ein seitliches Wachstum. In der Mitte wird das ganze Bild beherrscht vom Tumorgewebe, lediglich im Papillarkörper ist noch eine Zone alten Bindegewebes, in die von unten aus mehr oder weniger senkrecht zugartig Zellkomplexe hineinragen. (Siehe Abb. 2 und 3.) Diese Zellkomplexe, in denen die Zellen reihenartig hintereinander angeordnet sind, lassen sich ziemlich tief bis zu den Haarbälgen verfolgen, wenn auch die Zellen in den einzelnen Tiefen verschiedenes Aussehen haben. Unterhalb der Haarbälge sind die einzelnen Zellzüge so fest miteinander verbunden, daß diese Partie nur noch ein einziges dicht zusammen-

hängendes Tumorgewebe bildet. Zwischen den einzelnen Zellzügen findet sich sehr lockeres Bindegewebe mit weiten Saftlücken, die nicht von Endothel ausgekleidet sind. In diesem zwischen den Zellzügen befindlichen Bindegewebe findet man hier und da platte, längliche Bindegewebskerne. Das Wachstum des Naevus an dieser Stelle, in der Mitte des Tumors ist nun ein anderes, wie wir es in den Randpartien sehen. *In der Mitte wachsen die Zellzüge als Ganzes gegen das Epithel zu.* Das zeigt nun folgende Eigentümlichkeiten im Präparat. Die Zellzüge werden an ihrem peripheren Teil breiter, sie sind keulenartig verdickt.

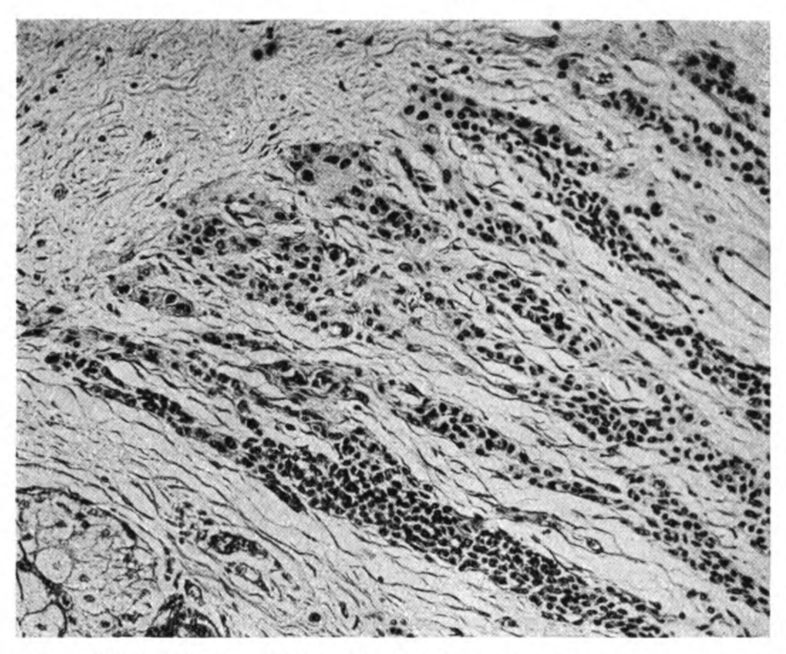


Abb. 3. Diese Abbildung ist eine Wiedergabe eines Teiles der Abb. 2. Sie zeigt die Enden der im Wachstum begriffenen Zellschläuche. Diese Enden sind im Vergleich zu den tieferen Teilen der Schläuche verbreitert, keulenartig erweitert. Zellgrenzen fehlen. Die Kerne liegen in einer homogen aussehenden Grundsubstanz, die den Kernen gegenüber in den peripheren Teilen überwiegt. Im weiteren Verlauf der Stränge nach der Subcutis zu wird die homogene Grundsubstanz geringer, die Kerne werden dichter; um diese herum tritt ein lockeres Fasergewebe auf, das entsprechend den Zellsträngen vertikale Richtung hat im Gegensatz zu dem zwischen oberer Grenze der Stränge und Epidermis gelegenen Bindegewebe, dessen Hauptzüge horizontale Richtung haben. Hämatoxylin-Eosin-Präparat. Mittlere Vergrößerung.

(Siehe Abb. 3 und 4.) Diese Verbreiterung ist bedingt zum allergrößten Teil durch Zunahme des Protoplasmas, das sich auf Hämatoxylin-Eosinpräparaten als rötlich gefärbte, völlig homogene Masse von dem umgebenden Bindegewebe des Coriums abhebt. In dieser Protoplasmamasse liegen nun, ohne jede Andeutung einer Zellgrenze, große runde Kerne, häufig in einer Form und Lage zueinander, wie wir sie bei der amitotischen Zellteilung zu sehen gewohnt sind. Um derartige, wie Kaffeebohnen zueinander liegende Zellkerne findet sich vielfach ein hellerer Hof, der beide Kerne umschließt, der auch häufig um einen



großen Kern zu sehen ist. Häufig findet man auch vier derartig geformte Kerne zusammen im Protoplasma liegen. Die Grenze der Protoplasmamasse des peripheren Strangendes nach dem umgebenden Bindegewebe ist scharf, doch ist keinerlei Membran hier zu sehen. Lediglich durch die Färbung ist die homogene Masse des Protoplasmas gegen das umgebende Fasergewebe abgegrenzt. Man hat den Eindruck, als ob beim Wachstum der Schläuche die Protoplasmamasse sich in das Bindegewebe des Coriums hineindrängt, dabei die einzelnen Fasern des Coriumbindegewebes auseinanderdrängt, die dann zwischen den Zell-

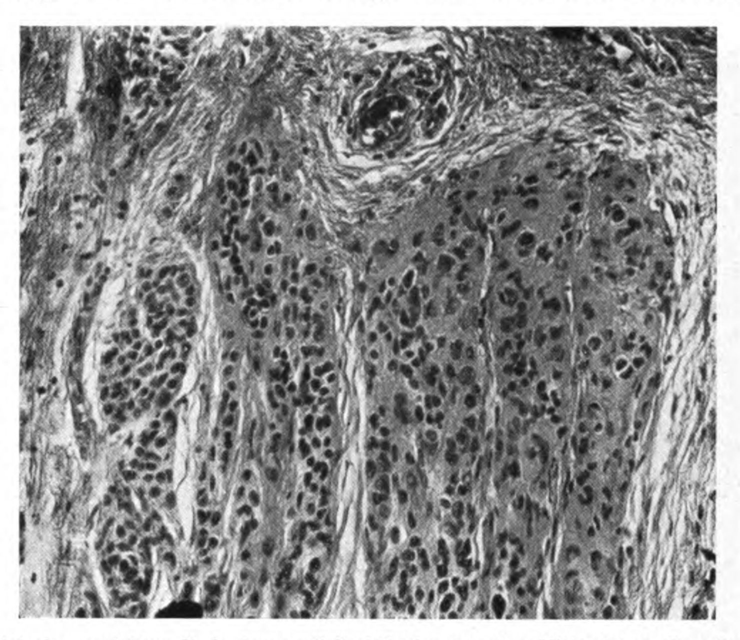


Abb. 4 zeigt das periphere Ende junger Zellschläuche aus der Mitte des großen Kopftumors (Mallory-Heidenhain-Präparat). Die ganze auf Hämatoxylin-Eosin-Präparaten leicht rötlich homogen aussehende Grundsubstanz der syncytialen Schlauchbildungen erscheint auf Mallory-Heidenhain-Präparat intensiv blau gefärbt, die Kerne in dieser blauen Masse sind leuchtend rot. Es tritt auch hier sehr deutlich die Erweiterung der Schläuche am peripheren Ende zutage, ebenso das Überwiegen der Grundsubstanz gegenüber den Kernen. In dem rechten Zellschlauche ist eine amitotische Zellteilung sichtbar.

schläuchen liegen. An manchen Stellen sieht man innerhalb dieser Protoplasmamasse Vacuolenbildung in Form von länglichen ovalen Löchern. Es handelt sich hier also um ein ausgesprochen syncytiales Wachstum am Ende der Zellschläuche; innerhalb einer homogenen Protoplasmamasse liegen eine Menge Zellkerne ohne Zellgrenzen, die sich amitotisch teilen. Mitosen sind an keiner Stelle innerhalb der Naevuszellen vorhanden. Hier und da sieht man auf der Höhe der Schlauchenden oder leicht darüber isoliert Protoplasmaklumpen mit einem oder einigen Kernen anscheinend isoliert zwischen Coriumbindegewebsfasern. Es ist aber wohl möglich, daß es sich hier um Querschnitte durch die äußersten Enden von anderen benachbarten Schläu-

chen handelt. Ich mache aber hier auf diese Erscheinung aufmerksam wegen eines noch zu erwähnenden Befundes in der Randpartie der Geschwulst. Mehr wie geschildert wurde, ist an Hämatoxylin-Eosin und-*van Gieson*-Präparaten nicht zu sehen. Wesentlich anders gestalten sich die Verhältnisse bei Präparaten, die nach *Mallory-Heidenhain* gefärbt sind. Nach dieser Färbung sind bekanntlich alle Kerne leuchtend rot gefärbt, alle kollagen imprägnierten Gewebe blau. Die ganze Epidermis erscheint auf diesen Präparaten rot, ebenso die Haarbälge und Talgdrüsen; auch das Protoplasma dieser Zellen hat, soweit es nicht, wie das

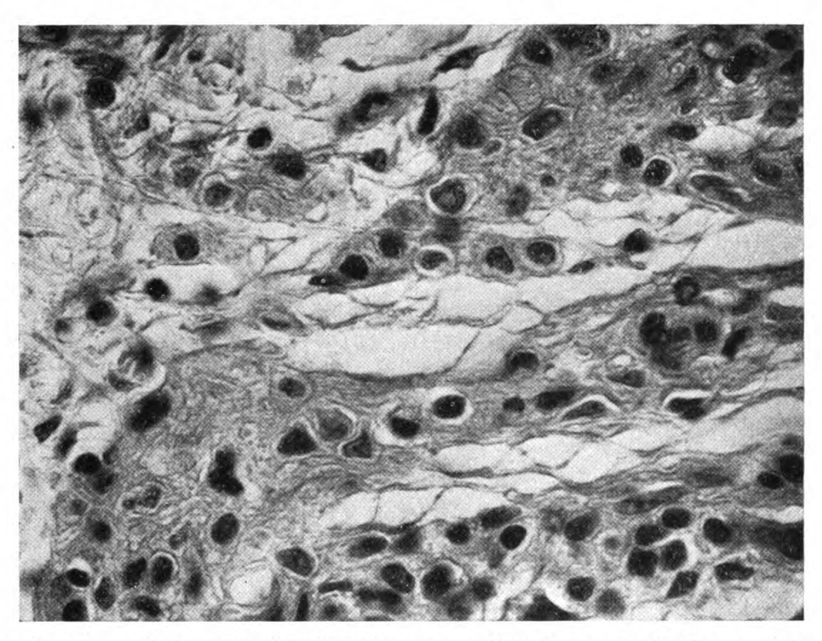


Abb. 5. Peripheres Ende einiger Zellschläuche aus der Mitte des großen Kopftumors bei starker Vergrößerung. Färbung nach *Mallory-Heidenhain.* Die auf Hämatoxylin-Eosin-Präparaten homogen aussehende Grundsubstanz zeigt bei Mallory-Heidenhain-Färbung ein Gewirr von blaugefärbten feinen Fibrillen, die dicht nebeneinandergelagert sind und in der Hauptsache eine Längsrichtung, die Richtung des Stranges, haben. In dieser fibrillären Substanz liegen die Kerne, um die herum sich ein mehr oder weniger gut sichtbarer heller Hof befindet. Zwischen den dicht zusammenliegenden einzelnen Schläuchen ist eine Verbindung durch fibrilläre Stränge hergestellt, deren Fibrillen sich kontinuierlich in die zarten Fibrillen der Schläuche fortsetzen. Alles fibrilläre Gewebe der Schläuche zeigt blaue Färbung wie das Bindegewebe des Coriums. Diese Abbildung zeigt deutlich, daß bei dem syncytialen Wachstum der Geschwulst bereits in den jüngsten Partien der Schläuche sich in der Grundsubstanz derselben ein feines fibrilläres Gewebe, das sich nach *Mallory-Heidenhain* blau färbt, differenziert.

Sekret der Talgdrüsen, farblos ist, einen roten Ton. Die Kerne der Naevuszellen erscheinen auch leuchtend rot, anders ist es aber mit der homogenen Protoplasmamasse der peripheren Teile der Zellschläuche, die oben genauer beschrieben sind. Diese in den Hämatoxylin-Eosinpräparaten gleichmäßig rosa gefärbte Masse, in der die Kerne ohne sichtbare Zellgrenzen liegen, nimmt bei *Mallory-Heidenhain*-Färbung den blauen Farbstoff gierig auf, so daß diese Partien sich leicht blau

überfärben. Auf dünneren Schnitten sieht man nun am deutlichsten mit Ölimmersion folgendes: Um den roten großen Kern herum findet sich ein schmaler weißer Hof; dieser ist begrenzt von feinen, sich blau färbenden Fibrillen, die die ganze sich blasser blau färbende Grundsubstanz außerhalb der Kerne anfüllen. (Siehe Abb. 5.) Alles was auf Hämatoxylin-Eosinpräparaten homogen rosa als Protoplasmamasse der syncytialen Bildung erschien, erscheint hier als ein dichtes Gewirr von dünnen, feinen, kollagen imprägnierten und daher sich blau färbenden Fibrillen, zwischen denen eine blasser blau sich färbende Grundsubstanz

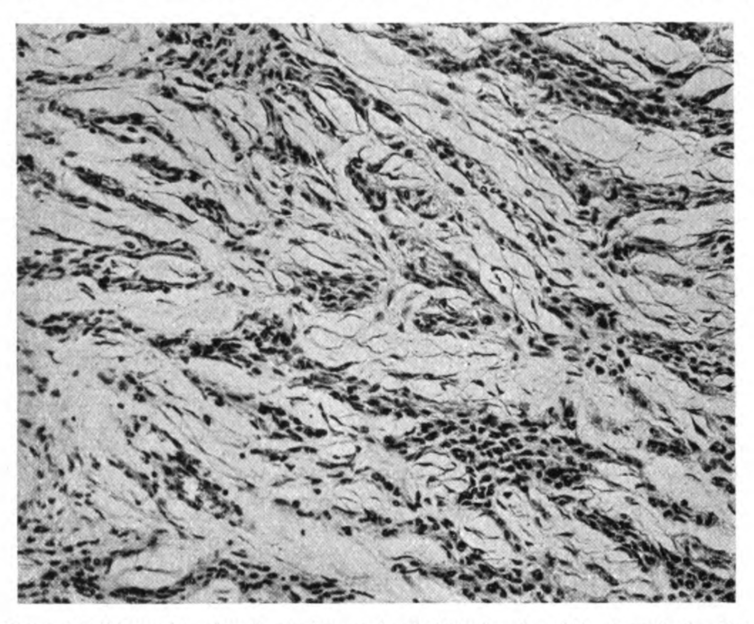


Abb. 6. Diese Abbildung ist eine Fortsetzung der Schläuche der Abb. 3 nach der Subcutis zu. Die homogene Grundsubstanz der Schläuche wird immer geringer, die fibrilläre Substanz tritt immer mehr hervor. Die Kerne selbst werden kleiner Zwischen den Fibrillen große Saftlücken. Hämatoxylin-Eosin-Präparat.

liegt. In denselben Präparaten sind alle epithelialen Gebilde, Epidermis, Haarbälge, Talg- und Schweißdrüsen rot gefärbt, auch das Protoplasma der betreffenden Zellen hat in keiner Weise einen blauen Ton. Wir sehen also hier an einer Stelle, wo die Naevuszellen in syncytialem Verbande wachsen, die ganze Grundsubstanz dieses wachsenden Syncytiums, die den Ton des kollagen imprägnierten Gewebes annimmt, angefüllt mit feinen, kollagen imprägnierten Fibrillen, die den Kern, um den herum noch eine schmale farblose Zone sich befindet, umspinnen. Die Richtung dieser Fibrillen ist die der Zellschläuche, in denen sie der Länge nach verlaufen. *Wir haben also hier eine primäre Bildung von kollagenen Fasern im Protoplasma junger, wachsender Naevuszellen.* Wenn wir nun einen derartigen Zellstrang nach unten weiter verfolgen, so ändert er sein Bild bald. Diese Änderung ist charakterisiert durch

das Auftreten einer derberen faserigen Zwischensubstanz zwischen den einzelnen Zellelementen des Naevus, genau so, wie sie bei dem kleinen Tumor hinter dem linken Ohr beschrieben wurde. Das feine fibrilläre Gewebe in den syncytialen Endkolben der Zellstränge, das bei schwacher und mittlerer Vergrößerung als homogene blaue Masse erscheint, geht nach unten bald in größere, auch mit schwächerer Vergrößerung bereits sichtbare Fasern über, die kontinuierlich aus den feinen fibrillären Fasern hervorgehen. Die feinen Fibrillen haben sich zu gröberen Fasern verdichtet. Diese gröberen kollagenen Fasern umfassen nun die

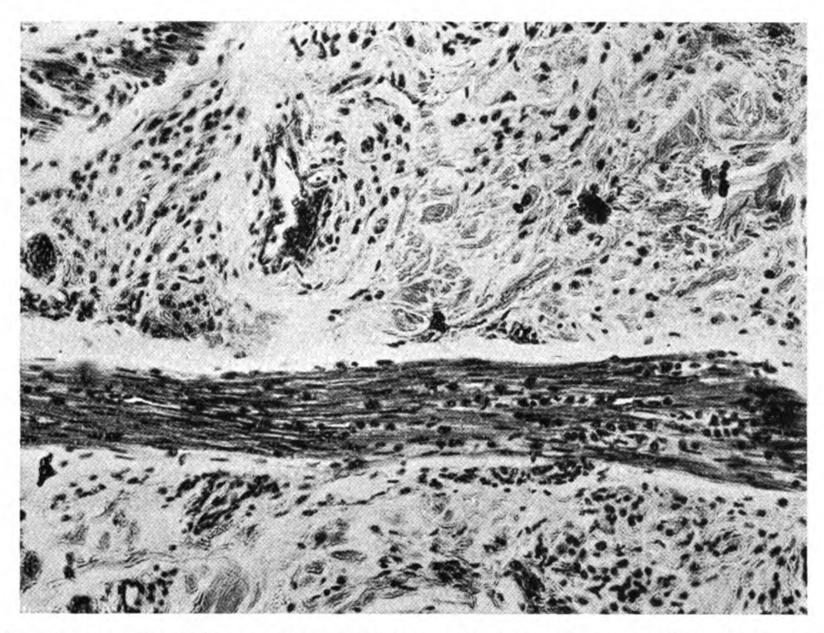


Abb. 7. Aus dem Rande der großen Kopfgeschwulst. Man sieht das infiltrierende Wachstum der Naevuszellen ins normale Gewebe. Die Naevuszellen, die an ihren großen dunklen Kernen erkennbar sind, dringen reihenweise in das Bindegewebe vor. Sehr schön ist das Eindringen in einen Musculus arrector pili zu sehen. Reihenweise schieben sich die Naevuszellen zwischen den einzelnen Muskelbündeln vor und durchsetzen den Muskel ganz. In der Ecke links oben ist ein Muskel im Querschnitt zu sehen, der bereits ziemlich aufgelöst ist.

Naevuszellkerne, die mit einem breiteren oder engeren farblosen Hof umgeben sind. Nach unten in die Tiefe des Tumors wird diese fibrilläre Substanz immer breiter und dichter auf Kosten des Protoplasmas, sie nimmt im Umfang zu, der weiße Hof um den Zellkern wird immer kleiner, um schließlich ganz zu schwinden. Schließlich sind die Kerne ganz von kollagenem Gewebe umfaßt und imponieren als große Bindegewebskerne. Hierbei ändern sie auch ihre Gestalt, sie werden kleiner, schmäler und nehmen eine mehr gestreckte Gestalt an. Es läßt sich hier mit aller Deutlichkeit verfolgen, wie bei den im syncytialen Verband wachsenden Naevussträngen in der Wachstumszone sich kollagen imprägnierte Fibrillen bilden aus einer amorphen Grundsubstanz, die wir

wohl als die gemeinsame Protoplasmamasse der vielen ohne Regelmäßigkeit in ihr gelegenen Kerne betrachten dürfen.

Eine andere Form des Wachstums sehen wir in den lateralen Partien, in der Übergangszone nach der gesunden Haut zu. Hier wächst der Naevus nicht, wie wir es im mittleren Teil sehen, in ganzen Zellsträngen, nicht syncytial, sondern die *einzelnen* Naevuszellen schieben sich peripherwärts zwischen die einzelnen Gewebsbestandteile in deren Lücken ein, sie geraten einzeln ins Bindegewebe, sukzessive, in einem aufgelösten Schwarm (s. Abb. 7). Hierbei liegen die Zellen vielfach reihenweise hintereinander zwischen den Bindegewebsfibrillen. Dabei sind die einzelnen Zellen vollkommen voneinander getrennt. Diese Art des Wachstums ist auch bei gewöhnlichen, nicht in exzessivem Wachstum befindlichen Naevi bekannt. In unserem Falle ist dieses Wachstum, bei dem die einzelnen Naevuszellen amöboid werden und „infiltrierend“ das Cutisgewebe durchsetzen, ein viel ausgedehnteres, stärkeres, wie normal. In die Interstitien der Bindegewebsfasern sowohl wie in die Interstitien der Muskelfasern der Musculi arrectores pilorum dringen sie einzeln ein und ordnen sich reihenartig hintereinander und auch nebeneinander. Dabei geht das von ihnen durchsetzte Bindegewebe wie auch das Muskelgewebe der Arrectores allmählich zugrunde. Erhalten bleiben in dem Bereich der Ausdehnung des jungen Naevusgewebes nur die Talgdrüsen, die Schweißdrüsen und die Haarbälge, die absolut intakt sind. Das Bindegewebe des Coriums geht größtenteils, die Arrectores ganz zugrunde. An Stelle des zugrundegegangenen Gewebes tritt ein Mosaik dicht aneinander gefügter junger, großer, runder oder ovaler Naevuszellen mit großem, bläschenförmigen Kern, um den herum sich vielfach ein schmaler farbloser Hof findet, wie er auch bei den Naevuszellen in der Mitte des Tumors beschrieben wurde. Jeder dieser jungen Naevuszellkerne hat nun um sich einen großen Protoplasmaleib, der auf Hämatoxylin-Eosinpräparaten rosarot ohne begrenzende Membran ist, auf *Mallory-Heidenhain*-Präparaten einen leicht bläulichen Ton hat. Außerdem ist auf den nach *Mallory-Heidenhain* gefärbten Präparaten der Protoplasmaleib jeder jungen Naevuszelle begrenzt von einer blaugefärbten, also kollagen imprägnierten Faser, die bereits an der Peripherie des Protoplasmaleibs jeder einzeln ausgeschwärmten Naevuszelle vorhanden ist, und die im jungen Zellverband kontinuierlich übergeht in die kollagen imprägnierte Grenzschicht des Protoplasmas der anderen Naevuszellen. So ist bereits bei den jungen Naevuszellen im wachsenden Naevus an der Grenzschicht jeder Zelle eine kollagen imprägnierte Faserschicht. Diese Faserschicht ist ein Produkt der Naevuszelle, sie ist bei jeder ins Bindegewebe vordringenden, sich also bewegenden jungen Naevuszelle vorhanden, sie entsteht durch Umwandlung der äußeren Schichten des Protoplasmas



der Zelle. In einer Ansammlung von jungen Naevuszellen entsteht hierdurch ein kollagen imprägniertes, auf den Präparaten sich stark blaufärbendes *Netz* von Fasern, die, wie man sich mit Hilfe der Mikrometerschraube überzeugen kann, jede einzelne Zelle umgeben und untereinander fest verbunden sind. Ausdrücklich muß ich noch bemerken, daß sich innerhalb dieses Fasernetzes nirgends ein Bindegewebskern findet (s. Abb. 8). Verfolgt man nun derartige neugebildete Naevuszellkomplexe in ihrer Entwicklung rückwärts, so findet man dieselben Veränderungen wie in der Mitte des großen Naevus, wie in den tieferen

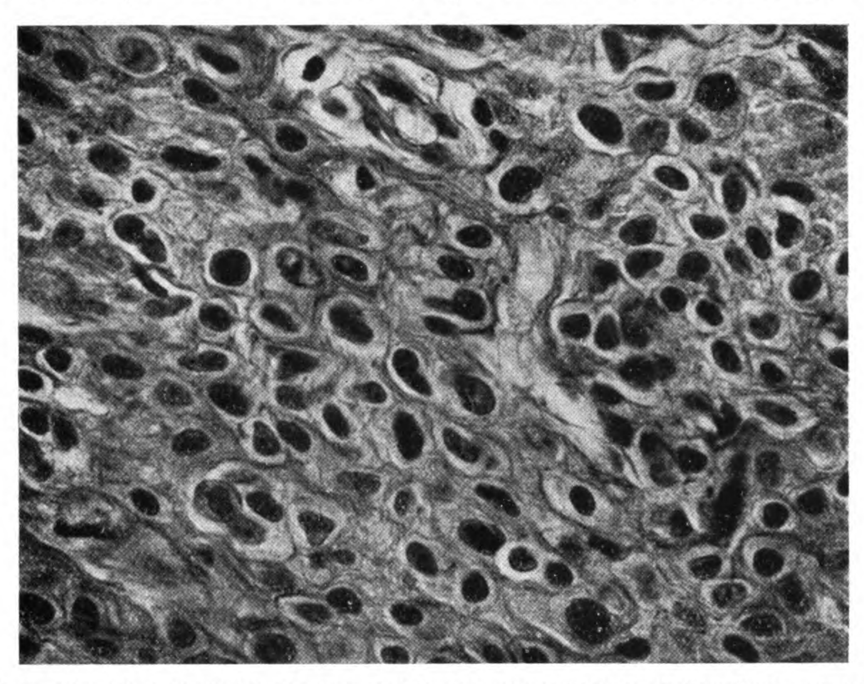


Abb. 8 zeigt einen Abschnitt aus dem Rande des großen Tumors auf dem Kopfe. Mallory-Heidenhain-Präparat. Die in normale Haut vordringenden Naevuszellen sind hier dicht zusammengeschlossen und bilden einen Naevuszellverband. Alles Gewebe, das auf Abb. 8 noch zwischen den vordringenden Naevuszellen vorhanden ist, ist hier geschwunden. Die Naevuszellen liegen eng zusammen. Jede Zelle hat eine deutlich sichtbare faserige Begrenzung von verschiedener Stärke, außerdem sieht man im Protoplasma vieler Zellen, nach dem Kerne zu fortschreitend, leicht faseriges Protoplasma. Die faserige Begrenzung der Zellen wie das Protoplasma nehmen blaue Färbung an.

Partien des kleinen Tumors hinter dem Ohr; das vorhin beschriebene Fasernetz bildet sich stärker aus auf Kosten des Protoplasmas der Zellen, die Fasern werden derber, dicker, das Protoplasma wird weniger, schließlich geht die Umwandlung in kollagenes Gewebe so weit, daß nur noch Spuren von Protoplasma oder gar kein Protoplasma mehr übrig ist.

Daß die collagene Randfaser der jungen Naevuszelle vom umgebenden Bindegwebe stammt, daß die Zelle sekundär umschlossen ist, das ist im vorliegenden Falle ausgeschlossen. Von vornherein besteht



um jede junge, sich verschiebende isolierte Naevuszelle eine kollagen imprägnierte Randpartie, die man sich körperlich, da sie auf allen Schnitten vorhanden ist, als kugelige Umhüllung denken muß. Diese kollagene Hülle kann nur das auf der Oberfläche umgewandelte, differenzierte Protoplasma sein, das sich in dem Sinne umwandelt, daß es die Eigenschaft annimmt, sich kollagen zu imprägnieren. Bei Älterwerden der Zellen verdichtet sich das Protoplasma der Naevuszellen von der Peripherie aus nach dem Kern zu immer mehr, es wird immer mehr Protoplasma zu Kollagen umgewandelt, die „Faserschicht" wird stärker, sie umschließt den Kern enger, der hierbei auch Veränderungen durchmacht. Diese Verhältnisse lassen sich, wenn man Zellstränge in einer gewissen Ausdehnung betrachtet, einwandfrei feststellen. Es ist also nach dem Gesagten nicht zweifelhaft, daß bei den „infiltrierend" wachsenden Naevuszellen der Randpartie das Fasergewebe, das sich zwischen den Naevuszellen findet und in den tieferen Partien mächtig zunimmt, primär von den Zellen selbst gebildet wird, daß es ein Produkt der Zelle ist.

Wir sehen also bei diesem ein verstärktes Wachstum zeigenden weichen Naevus auf dem Kopf zwei verschiedene Arten des Wachstums: In der *Mitte* Wachstum hauptsächlich von unten nach oben in Form syncytialer, vertikal gestellter Bildungen, die etwas breiter sind wie die Zellschläuche, die aus ihnen hervorgehen. In den *Randpartien* ist ein Wachstum in die gesunde Haut hinein in Form des Einwanderns einzelner isolierter amöboid gewordener Naevuszellen vorherrschend, die sich durch Zuwanderung und Vermehrung an Ort und Stelle zu einem Mosaik von Naevuszellen zusammenlegen, wodurch neue Naevuszellkomplexe entstehen. *Bei beiden Arten des Wachstums sehen wir primär in den neugebildeten Zellen das Auftreten von fibrillärer, kollagen imprägnierter Substanz.* In den syncytialen Bildungen die einzelnen Kerne umgebend, in vertikaler Richtung hinziehende Fibrillen, die sich unter Abnahme der homogenen Grundsubstanz verstärken, sich verdichten, in die derberen Fasern der Zellstränge abwärts kontinuierlich sich fortsetzen und bei weiterem Verfolgen des Zellstrangs nach der Subcutis zu unter weiterer Einschränkung des Protoplasmas als derbe, kollagen imprägnierte Faserschicht den Kern umgeben, wobei dieser die Form allmählich ändert und ovaler, gestreckter wird. Bei der anderen Art des Wachstums, wo die Naevuszellen in die Interstitien der Bindegewebe und Muskelfibrillen der normalen Haut ausschwärmen und hier neue Naevuszellkomplexe entstehen lassen, sehen wir bereits bei den isolierten Naevuszellen die äußere Grenzschicht des Protoplasmas kollagen imprägniert, sie erscheint auf dem Durchschnitt als blau gefärbte circuläre Faserschicht ohne scharfe Abgrenzung nach dem Protoplasma hin, im Verband der Naevuszellen als ein Faserkorbgerüst, dessen



Maschen untereinander kontinuierlich zusammenhängen, und wo wir in den „Maschen“ das Protoplasma und die Kerne der Naevuszellen finden. Dieses kollagen imprägnierte Faserkorbgerüst ist die umgewandelte Grenzschicht der einzelnen fest aneinanderliegenden Naevuszellen; es ist bei jeder isoliert sich frei in die Saftspalten eindrängenden Naevuszelle der Randpartien bereits vorhanden. Im weiteren Verlauf vergrößert sich auf Kosten des Protoplasmas, d. h. durch Umwandlung des Protoplasmas zu kollagener Substanz diese Faserschicht und sie macht im weiteren Verlauf, wie dies nach den tieferen Partien zu sich verfolgen läßt, dieselben Veränderungen durch wie bei den Zellsträngen der Mitte des Naevus. *Wir haben also bei beiden Arten des Wachstums in den Naevuszellen primär faserbildende Zellen vor uns. Das Bindegewebe, das wir in den tieferen Partien des Naevus finden, ist nicht sekundär hineingewachsen, es ist kein von außen eingedrungenes Gewebe, es ist ein Produkt der Naevuszellen selbst.* Das läßt sich an den Präparaten des in stärkerem Wachstum befindlichen Naevus mit aller Deutlichkeit feststellen.

Welche histologischen Unterschiede zeigen sich nun zwischen dem in stärkerem Wachstum befindlichen weichen Naevus und den übrigen kleinen weichen Naevi unseres Falles? In den tieferen Partien haben wir in beiden prinzipiell das gleiche Bild: Viel Bindegewebsentwicklung um Kerne, die im Vergleich zu höher gelegenen Naevuszellen ihre Form geändert haben; sie sind länglicher geworden, sehen auch an Umfang geringer aus. Nach der Epidermis zu ist auch in dem kleinen Tumor deutlich eine Anordnung in Zellstränge zu erkennen, innerhalb welcher nach *Mallory-Heidenhain* deutlich kollagen imprägniertes Fasergewebe zu erkennen ist, das die Kerne umschließt. Ein wesentlicher Unterschied findet sich in den oberen, der Epidermis benachbarten Partien der beiden Naevi. Bei dem kleinen weichen Naevus finden wir häufig — wie *v. Recklinghausen* dies auch abbildet — Bildungen von alveolär angeordneten Naevuszellen als Ende der Naevuszellstränge. Es finden sich hier eine große Anzahl von Naevuszellen — von auseinandergedrängtem Bindegewebe des Coriums umgeben, in Kugelform angeordnet und innerhalb dieses runden Komplexes wieder kleinere „Alveolen“ von Naevuszellen, aber durch keine Zwischensubstanz von den benachbarten abgetrennt. Innerhalb dieser „Alveolen“ erscheint ein Lumen; die Seitenwand der Alveole wird gebildet von Naevuszellen, die durch ihre Armut an Protoplasma auffallen, es ist nur ein wenig Protoplasma um den Kern vorhanden. Die Naevuszellen, die also in der Hauptsache Kerne sind, liegen ziemlich regellos um dieses „Lumen“, sowohl was die Stellung der Kerne wie die Schichtung der Zellen angeht; sie sind an manchen Stellen in einfacher Schicht, an mancher in doppelter und dreifacher. Wenn man diese „Alveolen“ mit Öl-

immersion betrachtet, so sieht man das Protoplasma derselben sternförmig zu langen schmalen Fäden ausgezogen, die mit entsprechenden Fäden anderer, auch gegenüberliegender Zellen, in Verbindung stehen oder frei in das „Lumen“ hineinragen. Besonders deutlich ist dies an den kleineren „Alveolen“ zu sehen (Abb. 1 und 9). Wenn man sich den Bau einer derartigen „Alveole“ körperlich vorstellt, so bekommt man eine schwammartige Bildung, in der die Zellen mit ihren sternförmigen Ausläufern und Protoplasmafäden die Gerüstsubstanz bilden, wie dies *Hueck* auf S. 335, Abb. 4 seiner Arbeit, „Das Mesenchym“,

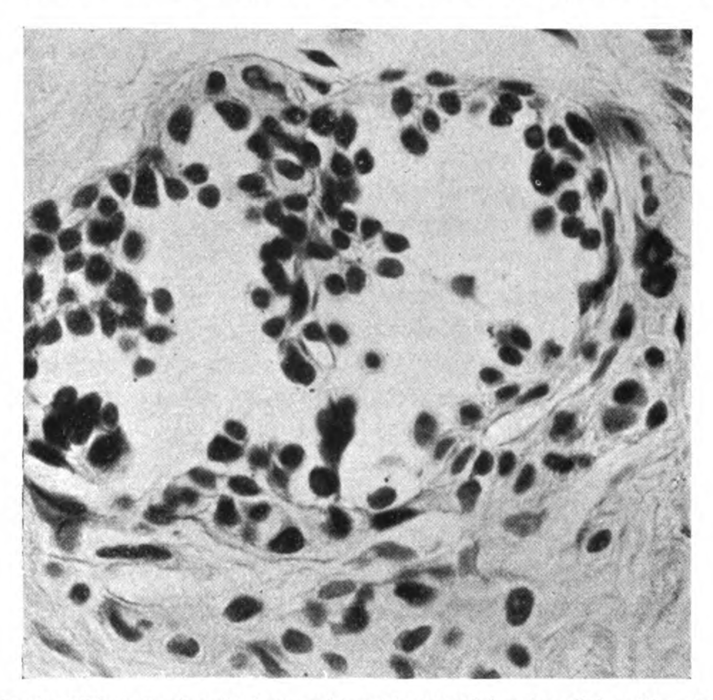


Abb. 9. Alveolenbildung in dem kleinen weichen Naevus hinter dem linken Ohr. Vergrößerung einer Alveole aus den oberen Partien von Abb. 1. Erklärung siehe im Text.

abbildet und wie wir es im Mesenchym von Embryonen sehen. Man hat bei den „Alveolen“ unseres Falles den Eindruck, daß durch die Fixierung dieses schwammartige Gerüst auseinandergerissen sei, dafür sprechen die im freien „Lumen“ der Mitte frei hineinragenden, abgerissenen Protoplasmafäden und die absolut ungleichmäßige und unregelmäßige Schichtung der „Alveolenwand“ und die Lage ihrer Zellen. Bei kleineren „Alveolen“ ist übrigens deutlich eine Verbindung der Zellen durch das „Lumen“ hindurch zu sehen. An der äußeren Begrenzung derartiger alveolärer Zellkomplexe finden sich dann wieder ohne irgendeine Abgrenzung anschließend die bekannten großen Naevuszellen mit großem, bläschenfömigen Kern und großem Protoplasmahof. Auf *Mallory-Heidenhain*-Präparaten nehmen die Protoplasmafasern

dieser Zellen kollagene Färbung an, die großen Naevuszellen am Rand der Alveolen zeigen deutlich kollagen imprägnierte, faserige Grenzschicht, wie die Naevuszellen am großen Tumor, außerdem kann man den kontinuierlichen Zusammenhang derartiger größerer Naevuszellen und „Alveolen" mit den tieferliegenden desselben Zellstranges und dessen Faserproduktion deutlich verfolgen. Es dürfte damit der faserbildende Charakter auch dieser „Alveolenzellen" des weichen Naevus erwiesen sein. Die Zellen des Naevus sind in diesem, wohl jüngsten Stadium der ruhenden Geschwulst zu einer schwammartigen Bildung zusammengeschlossen, wobei die Zellen und ihre kollagen imprägnierten Proto-

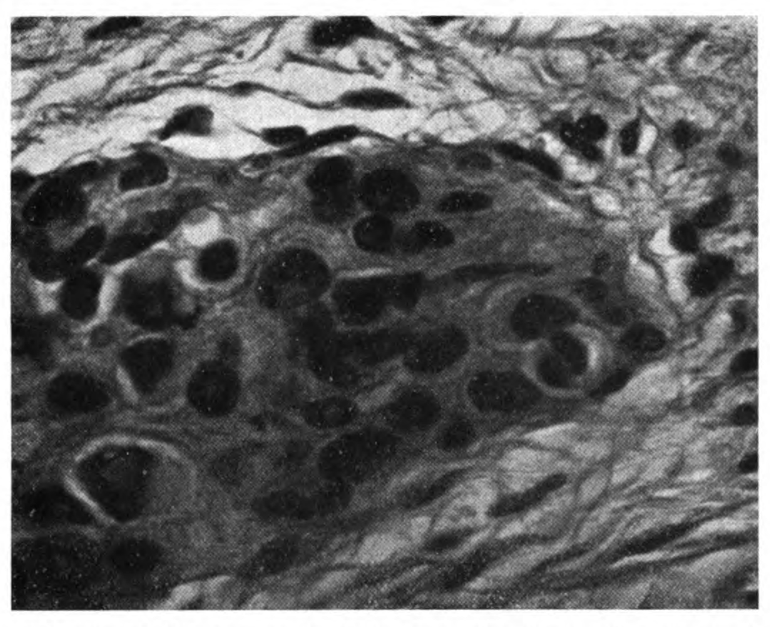


Abb. 10. Ende eines Schlauches aus der Mitte der großen Geschwulst. Hämatoxylin-Eosin-Präparat. Starke Vergrößerung. Im Gegensatz zu Abb. 5 (die dasselbe in Mallory-Heidenhain-Färbung darstellt) ist die Grundsubstanz hier homogen. An der distalen Partie amitotische Teilung.

plasmaausläufer die Gerüstsubstanz des Schwammes darstellen, die dazwischen befindlichen Lücken die Poren. Durch die Fixation sind diese schwammartigen Gerüste vielfach auseinandergerissen infolge der feinen Protoplasmafasern — was das Bild der Alveolenbildung vortäuscht.

Worin ist nun der Unterschied im Bau zwischen dem großen Tumor und dem kleinen weichen Naevus begründet? Vor allem ist es der morphologische Charakter der Zellelemente in den beiden Fällen, der diesen Unerschied im äußeren Aussehen der mikroskopischen Bilder bedingt. Beide Geschwülste sind ihrer Natur nach dieselben, beide sind weiche Naevi, nur ist die eine durch exzessives Wachstum ihrer Zellelemente stark vergrößert, während die andere nie ein derartiges exzessives Wachstum besessen hat, sich vielmehr seit vielen Jahren

stationär verhält und auch seit ihrem Entstehen in frühester Kindheit — wenn nicht seit Geburt — nur in ganz mäßigem Grade eine allmähliche Vergrößerung entsprechend dem Wachstum des ganzen Körpers erfahren hat. In dem kleinen weichen Naevus befinden sich die Naevuszellen in einem Ruhestadium, die Funktionen der Zelle sind in einem gewissen Stadium der Latenz; daß diesen Zellen aber doch eine immanente Potenz zu stärkerem Wachstum innewohnt, sehen wir daraus, daß durch Vermehrung der Zellelemente aus einer kleinen stationären Geschwulst ein Riesentumor entstehen kann, ohne daß es sich hierbei um eine maligne Umwandlung handelt. Bei dieser ins Ungemessene gesteigerten Wachstumsenergie der Naevuszellen sind auch die übrigen Funktionen der Zelle viel stärker ausgebildet wie bei der ruhenden Zelle in der kleinen stationären Geschwulst. Deshalb tritt auch die Tätigkeit der Bildung fibrillärer kollagener Zwischensubstanz in dem großen Naevus so deutlich hervor, die eigentliche Tätigkeit mesenchymaler Zellen, kollagene Zwischensubstanz zu bilden, ist hier bei den in dauerndem Wachstum befindlichen Zellen weit mehr ausgesprochen, wie in der ruhenden oder nur in geringem Grade Lebensäußerungen zeigende Naevuszelle des kleinen stationären Naevus. Wir bekommen also durch die gesteigerten Lebensäußerungen bei den Zellen des wachsenden Tumors Aufschluß über den Charakter der Zellen; es sind Zellen, die primär eine kollagen imprägnierte faserige Zwischensubstanz liefern, also mesenchymale Zellen. Diese einwandfreie Feststellung erlaubt uns Rückschlüsse zu tun auf die an und für sich weniger eindeutigen Verhältnisse bezüglich des Zellcharakters bei dem kleinen weichen Naevus unseres Falles, wo der morphologische Charakter der Zellen wegen der viel geringeren Lebensäußerungen der ruhenden Zellen viel weniger klar zutage tritt. Die Genese der faserigen Zwischensubstanz in den tieferen Partien der kleinen Geschwulst wird daraus klar: Sie ist ein Produkt der Zellen, die mit geringerem Protoplasmarest oder nur noch als Kerne in dieser von ihnen erzeugten Zwischensubstanz drin liegen. Daß bei dem kleinen Naevus die Zellen in den oberen Partien den mesenchymalen Charakter vermissen lassen, dürfte daran liegen, daß sie jünger sind und es bei den geringen Lebensäußerungen der Zellen zur Produktion von Zwischensubstanz noch nicht gekommen ist, die bei den älteren, tiefergelegenen in geringem Maße vorhanden ist. Daß aber auch bei diesen die Fähigkeit, Zwischensubstanz zu bilden, latent vorhanden ist, das sehen wir bei dem aus einem solchen kleinen Naevus zu erhöhtem Wachstum gelangten Riesennaevus, wo die Zellelemente primär, von vornherein Zwischensubstanz bilden. Diese Bildung von Zwischensubstanz kann aber auch in kleinen weichen Naevi allein das Bild beherrschen, bis zur Grenze der Geschwulst nach dem Epithel zu vorhanden sein. Bei dem kleinen weichen Naevus vom rechten inneren



Fußrand unseres Patienten sehen wir fast nur noch zellreiches fibröses Gewebe in der ganzen Geschwulst bis zum Epithel hin; nur in den obersten Zellagern sind hie und da noch Zellen vom Charakter der Zellen der oberen Schichten des kleinen Naevus der Kopfhaut zu finden. Hier ist also die Bildung fibrillärer Zwischensubstanz — vielleicht unter Einwirkung des dauernden Stiefeldrucks an dieser Stelle? — weiter ausgebildet. Es würde dieses Bild etwa dem entsprechen, was *Unna* einen fibrös degenerierten Naevus nennt.

Ich will hier auf die Naevusfragen nicht näher eingehen. Es ist dies oft genug geschehen. Ich will hier nur die Ergebnisse der Untersuchung bei unserem Riesennaevus besprechen, soweit sie von Bedeutung sind für die Naevusfrage im allgemeinen. Es steht außer Zweifel, daß das Bindegewebe, daß sich sowohl in den kleinen wie dem großen weichen Naevus unseres Falles zwischen den Naevuszellen, zum Teil in sehr reichem Maße findet, ein Produkt der Naevuszellen ist und daß die *Unna*sche Ansicht, das Bindegewebe im weichen Naevus sei sekundärer Natur, von außen hineingewachsen, es leite evtl. eine fibromatöse Degeneration, die in vielen Fällen eine vollständige fibröse Umwandlung des weichen Naevus herbeiführt, ein, für unseren Fall nicht zu Recht besteht. Das Auftreten von Bindegewebe in den tieferen Teilen der kleinen weichen Naevi ist ein physiologischer Vorgang, kein degenerativer, es ist der Ausdruck der physiologischen Zelltätigkeit der Naevuszellen; das zeigt deutlich das primär in viel stärkerem Maße In-die Erscheinung-Treten dieser physiologischen Zelltätigkeit im wachsenden Riesennaevus. Daß diese Tätigkeit sich in den kleinen weichen Naevi unseres Falles in geringerem Maße und in den obersten Zellreihen kaum zeigt, hat seinen Grund in dem „Ruhezustand“ dieser Naevuszellen, in dem alle Zelltätigkeit geringer ist und die Zellfunktionen gewissermaßen in einem mehr oder weniger latenten Zustand sich befinden. Es ist wohl gestattet, aus diesen Befunden in unserem Falle Schlüsse zu ziehen auf ähnliche histologische Verhältnisse in anderen Fällen von weichen Naevi; ich bin aber weit davon entfernt, aus den Befunden in unserem Falle diese Schlüsse für die weichen Naevi überhaupt ziehen zu wollen. *Der einzige Schluß, der mit aller Sicherheit aus unseren Befunden gezogen werden kann und gezogen werden muß, ist der, daß in unserem Falle die Naevuszellen mesenchymale echte faserbildende Zellen sind.* Diesen Schluß darf man meines Erachtens auch auf manche Fälle der Literatur, wo dieselbe Ansicht aus ähnlichen Befunden wie bei unseren *kleinen* weichen Naevi per exclusionem gefolgert wurde, ausdehnen. Über die *Herkunft* der Naevuszellen kann auch unser Fall keinen Aufschluß geben; nimmt man mit *Unna* eine primäre epitheliale Genese an, so muß man für unseren Fall mit *Kromayer* eine vollkommene Metaplasie der Epithelzellen zu Bindegewebszellen annehmen, eine Annahme, für die wir in



unseren heutigen Kenntnissen von der Spezifität der Gewebe keine Stütze haben. Es liegt danach noch am nächsten, für diese Fälle an eine Genese aus primär mesenchymalen Zellen zu denken, wobei die Frage, aus welchem mesenchymalen Gewebe — wobei man meist fertige mesenchymale Gewebe nennt — die Naevuszellen abzuleiten seien, vollkommen irrelevant ist. Die Naevi — wenigstens in ihrer Anlage — sind angeborene Mißbildungen der Haut, die keimplasmatisch bedingt sind, wobei in unserem Falle die keimplasmatische Störung das mesenchymale Gewebe betrifft. In welchem Zeitpunkt der Differenzierung des Mesenchyms diese Störung in die Erscheinung tritt, können wir nicht wissen. Es scheint mir aber nach dem histologischen Befund unseres Falles vieles dafür zu sprechen, daß die Störung im Mesenchym zu einem Zeitpunkt eintritt, wo das mesenchymale Gewebe noch einen undifferenzierten Charakter, den Charakter embryonalen mesenchymalen Gewebes hat; die wachsenden Naevuszellen in unserem großen Tumor haben den Charakter embryonaler Mesenchymzellen. Für eine ausgesprochene weitere Differenzierungsfähigkeit der Zellen der weichen Naevi und damit für einen embryonalen mesenchymalen Charakter scheint mir folgender Fall verwertbar zu sein. Es ist ein unserem Falle ähnlicher Fall von Riesennaevus auf dem Kopf in der Form der Cutis verticis gyrata von *Silvestri* erwähnt. Der Tumor war angeboren in etwa Hühnereigröße vorhanden und bis zum 20. Jahre zu einer großen Haube ausgewachsen. Als Patient zur Autopsie kam, war er 63 Jahre alt. Innerhalb des Naevuszellgewebes des Tumors fanden sich nun eine Menge Ossifikationsherde mit zahlreichen echten Osteoblasten. Der Verf. geht nicht näher darauf ein, woraus diese zahlreichen Ossificationsherde hervorgegangen sind, doch liegt es sehr nahe, wo die ganze Dicke der Haut, wie in unserem Falle, ein Tumorgewebe ist und die Ossifikationsherde darin liegen, an eine Entstehung derselben aus dem Tumorgewebe zu denken. Als Ausgangszellen für die Osteoblasten kämen nur Mesenchymzellen in Frage. Nehmen wir, was mir sehr naheliegend scheint, die Entwicklung des Knochengewebes aus dem Tumorgewebe an, so würde dies für eine enorme Differenzierungsfähigkeit der Naevuszellen sprechen, wie wir sie kennen von Zellen, die einen embryonalen Charakter im postembryonalen Leben bewahren. Es spräche mithin das Auftreten von Ossifikationsherden im Gewebe eines weichen Naevus — wie im vorliegenden Falle — zunächst für einen mesenchymalen Charakter dieses Gewebes und dann noch für einen enorm differenzierungsfähigen embryonalen Charakter dieses Gewebes. *Hueck* nimmt in seiner bereits erwähnten Arbeit als sicher an, „daß zur Umbildung in Knorpel oder Knochengewebe nur ein gewisses, undifferenziertes Stadium des Mesenchyms befähigt ist, nicht aber etwa ausgereiftes Bindegewebe“. Erwähnen möchte ich noch, daß bei unseren



Befunden an dem großen Naevus auf dem Kopfe manches für die Auffassung *Huecks* über das Mesenchym spricht und dieselbe geradezu illustriert, vor allem das syncytiale Wachstum der Naevuszellen, wobei sich in der Grundsubstanz der syncytialen Bildung Poren finden; die Entstehung von Fibrillen innerhalb dieser Grundsubstanz und das Auftreten von kollagen imprägnierten Hüllen am Rand des Ektoplasmas nicht syncytial gelegener junger Naevuszellen illustriert treffend die Anschauungen *Huecks*, daß die genetische Grundlage der Bindesubstanzen ein schwamm- oder netzartiges Syncytium sei und daß „die fibrillären Differenzierungsprodukte lediglich Umwandlungen bestimmter protoplasmatischer Grenzschichten an den Oberflächen dieses Syncytiums seien". Ich kann hier nur auf diese Übereinstimmung hinweisen.

Eine andere interessante Frage ist die Frage nach der Stellung unserer Geschwulst im Geschwulstsystem. Welches ist in dieser Hinsicht der histologische Charakter der Geschwulst. Wie steht es mit der Benignität oder Malignität der Geschwulst, grade mit Rücksicht auf den histologischen Befund. Die weichen Naevi an und für sich werden nicht als Geschwülste, sondern als Mißbildungen aufgefaßt. Aus diesen angeborenen Mißbildungen können Geschwülste entstehen, die gewöhnlich außerordentlich malignen Charakter haben. Die Charakteristica dieser malignen Tumoren sind: Infiltrierendes Wachstum, Rezidivbildung, Metastasenbildung und Erzeugung von Kachexie. Die Charakteristica einer Geschwulst sind in unserem Fall gegeben. Wir haben eine nicht organisch in die Kopfschwarte eingefügte Neubildung von dauerndem Wachstum vor uns. Es handelt sich nun noch um die Frage, ob diese Geschwulst benigne oder maligne ist. Das Hauptkennzeichen einer benignen Neubildung ist ein streng expansives Wachstum. Dieses ist bei unserer Geschwulst nicht vorhanden. Die Geschwulstzellen haben am Rande ein ausgesprochen infiltrierendes Wachstum. Sie werden amöboid und schieben sich in die Saftspalten des Bindegewebes und der Musculi arrectores pilorum vor und bringen diese beiden allmählich gänzlich zum Verschwinden durch Druckatrophie. Nur die Haarbälge und Talgdrüsen bleiben intakt. Allerdings ist das Wachstum der Geschwulst in sich an Masse zunehmend, also expansiv, während sie am Rande infiltrierend vordringt. Insofern sind also beide Wachstumsarten in der Geschwulst vereinigt. Was nun den Charakter des Wachstums angeht, so würde man denselben bei dem infiltrierenden, unter Zerstörung von Muskel- und Bindegewebe vor sich gehenden Wachstum in der Peripherie als histologisch maligne bezeichnen. Trotzdem glaube ich, daß der Tumor klinisch, und das ist doch schließlich das Ausschlaggebende, als benigner Tumor aufzufassen ist. Der Tumor ist seit Jugend stetig gewachsen, wobei er klinisch ein expansives Wachs-



tum zeigte, er hat, trotzdem das *stärkere* Wachstum seit vielen Jahren bereits sistiert, keine Metastasen gemacht, der Patient ist völlig gesund, hat keine Kachexie. Der Tumor ist nicht mit der Unterlage verwachsen, mit der Haut absolut gut verschieblich. Der Tumor behält auch bei dem stärkeren Wachstum den Bau der Ausgangsbildung bei. Auf eines möchte ich noch besonders hinweisen. In den aus weichen Naevi hervorgehenden malignen Geschwülsten werden sehr zahlreiche Mitosen in den Tumorzellen beschrieben, in unserer Neubildung ist — ebenso wie im normalen weichen Naevus — keine Mitose zu finden, nur amitotische Teilungen. Es handelt sich in unserem Falle nicht um eine maligne Neubildung, die aus einer weichen Warze hervorgegangen ist, sondern um eine geschwulstartige Steigerung des Wachstums bei einem weichen Naevus, wobei der Aufbau der Ausgangsmißbildung gewahrt bleibt und nur die normalen Lebensäußerungen der Naevuszellen außerordentlich gesteigert sind. In dieser Auffassung bestärken uns verschiedene Fälle der gleichen Anomalie, wie sie vorhin erwähnt wurden. In dem Falle *Silvestri* war der weiche Naevus auf dem Kopf bei der Geburt vorhanden und er wuchs sich bis zum 20. Lebensjahre zu einer großen Haubenbildung aus. Mit 68 Jahren kam der Patient, der sich bisher wohlgefühlt hatte, infolge einer akuten Erkrankung ad exitum. Die Geschwulst auf dem Kopf war ein zellulärer Naevus von normalem Bau, Metastasen wurden nicht gefunden. Ebenso wie in dem vorliegendem Falle ist es bezüglich der Benignität in den gleichartigen Fällen von *Möller* und *Mallartie* und *Opin*. Wir müssen daher trotz des histologisch malignen Befundes in den Randpartien unserer Geschwulst, dieselbe doch als benigne Neubildung bezeichnen. Was die Beteiligung des Pigments am Aufbau der Naevi in unserem Falle betrifft, so ist folgendes zu sagen. Im allgemeinen findet sich kein Pigment in den Naevuszellen, auch nicht in anderen Zellen des Naevus. An manchen Stellen zeigen die Basalzellen Pigment. In der Cutis findet sich an diesen Stellen vielfach stark verästelte pigmentführende Zellen (Chromatophoren) und in dem kleinen Naevus hinter dem linken Ohr findet sich auch in einzelnen Naevuszellen, die diesen Chromatophoren benachbart sind, Pigment. Sonst aber sind die Naevuszellen vollkommen pigmentfrei. Die Dopareaktion wurde bei unserem Falle nicht angestellt.

Neben diesen weichen Naevi unseres Patienten habe ich noch eine Reihe anderer weicher Naevi untersucht, die ich teils selbst exzidierte, zum Teil unserer Sammlung entnahm. Die Schnittpräparate wurden mit denselben Methoden gefärbt wie die vorhin beschriebenen. Bei manchen zeigte sich nun eine Anordnung der Naevuszellen, die ganz und gar verschieden war von der vorhin beschriebenen. Die Hauptmasse der Naevuszellen war nicht durch eine Bindegewebsschicht von



dem Epithel getrennt, sie schloß sich vielfach dicht an die Basalzellen an. Die Zellzüge selbst zeigen eine ganz andere Anordnung der Zellen im Verband. Nicht die einzelne Zelle, wie vorhin gezeigt, ist von einer kollagen imprägnierten, nach *Mallory* blaugefärbten Randschicht umgeben, ganze Gruppen von Zellen sind von einer bindegewebigen Membran umgeben. Die einzelnen Zellen in diesem Verband liegen in einer rein „epithelialen" Lagerung zueinander, sie haben keinerlei Zwischensubstanz und behalten bei *Mallory*-Färbung einen absolut roten Ton. Die Zellen liegen meist in Zügen, die vielfach den Eindruck machen, als ob sie von oben nach unten wüchsen. Diese einzelnen Züge — nicht die einzelnen Zellen — sind von einer bindegewebigen Umrahmung eingefaßt — genau wie Drüsenacini —, in der sich normal aussehende, platte Bindegewebskerne finden. Die Zellen selbst sind ebenfalls in ihrem Aussehen von denen des vorhin erwähnten Naevus verschieden: sie sind von der Größe etwa der Schweißdrüsenzellen und erinnern in Form und Anordnung an gewisse Formen der *Kromper*schen Basalzellengeschwülste. Es ist hier im ganzen Präparat nichts vorhanden, was an Bindegewebszellen erinnern könnte, weder in Anordnung noch Gestalt der Zellen. Ein inter- oder intracelluläres Bindegewebe ist nirgends vorhanden. Ich will genauer hier nicht auf diese Bilder eingehen, sie sind häufig genug beschrieben. Ich möchte nur den prinzipiellen Unterschied gegenüber den Zellen der vorhin erwähnten Naevi hervorheben.

Ich möchte in diesen zuletzt erwähnten Naevi einen epithelialen Charakter der Naevuszellen für vorliegend halten.

Schwieriger ist die Frage nach dem Charakter der Naevuszellen, wenn, wie dies so häufig der Fall ist, verschiedene Formen in einem Naevus nebeneinander vorkommen; dann haben wir gewöhnlich Zellen bindegewebigen Charakters in den tieferen (älteren) Partien und nach dem Epithel zu Zellen, die diesen Charakter nicht zeigen, Bilder, wie wir sie in ausgesprochener Weise bei dem kleinen Naevus hinter dem linken Ohr finden. Mit Rücksicht auf die Verhältnisse bei unserem Riesennaevus sind solche Bilder wohl doch in dem Sinne zu deuten, daß es sich um mesenchymale, faserbildende Zellen handelt, die im oberen Teil des Naevus ihren bindegewebigen Charakter deshalb nicht zeigen, weil sie sich in einem Ruhezustand befinden, in dem ihre faserbildende Tätigkeit nicht in die Erscheinung tritt, die aber latent vorhanden ist. Es ließe sich dies nur von Fall zu Fall entscheiden.

Zusammenfassung.

Wenn ich die Ergebnisse unserer Untersuchungen kurz zusammenfasse, so geht hieraus hervor, daß es weiche Naevi gibt, in denen die Naevuszellen primär faserbildende Zellen, also mesenchymale Zellen



sind. Diese faserbildende Tätigkeit ist in diesen weichen Naevi normalerweise nur in beschränktem Maße vorhanden; in großen Partien zeigen die Naevuszellen diese faserbildende Tätigkeit nicht. Es beruht das darauf, daß normalerweise die Naevuszellen sich in einem gewissen Ruhezustand befinden, in dem die Lebensäußerungen der Zelle nur in geringem Grade in die Erscheinung treten. Deshalb sistiert auch zum Teil die Bildung einer Zwischensubstanz. Daß die Fähigkeit, Zwischensubstanz zu bilden, aber bei den Naevuszellen vorhanden ist, sehen wir bei dem Riesennaevus, wo es bei stärkerem Wachstum des Naevus in der Randschicht der Naevuszellen primär zur Bildung einer kollagen imprägnierten Substanz kommt, ebenso wie bei dem syncytialen Wachstum der Naevuszellen, wo sich aus der gemeinsamen Protoplasmamasse des Syncytiums kollagen imprägnierte Fasern bilden, die sich kontinuierlich in das Fasergewebe fortsetzen, das in den tieferen Schichten immer mehr in den Vordergrund tritt. Dieses Fasergewebe entsteht durch immer weiter fortschreitende Umwandlung des Protoplasmas in kollagen imprägnierte Fasersubstanz, in der schließlich noch der Kern ohne Protoplasma oder mit nur geringem Protoplasma liegt. Das Fasergewebe ist ein Produkt der Naevuszelle. Das Auftreten von Fasergewebe in diesen weichen Naevi ist keine degenerative Erscheinung. Diese Verhältnisse lassen sich einwandfrei feststellen an unserem großen Naevus, der ein ins Ungeheuere gesteigertes Wachstum zeigt. Dieses Wachstum ist ein geschwulstartiges, wobei der normale Bau des Naevus gewahrt bleibt. Die geschwulstartige naevogene Bildung auf dem Kopf hat den Charakter einer benignen, nicht einer malignen Geschwulst.

Daß diese Verhältnisse bei den kleinen weichen Naevi unseres Patienten nicht so einwandfrei zu beurteilen und festzustellen sind, beruht darauf, daß die Naevuszellen sich hier in einem gewissen Ruhestadium befinden, in dem die Lebensäußerungen der Zelle nicht in dem Maße in die Erscheinung treten wie bei einem Naevus, wo die Zellen in ein excessives Wachstum geraten sind. Eine derartige Lebensäußerung der Naevuszelle ist in unserem Falle auch die Produktion von kollagenem Gewebe.

Bei anderen weichen Naevi ist die Bildung von kollagener Substanz durch die Naevuszellen nicht zu konstatieren, die Zellen haben hier epithelialen Charakter.

Es gibt bei Erwachsenen seit frühester Kindheit bestehende weiche Naevi, die zweifellos mesenchymalen Charakter haben; andererseits findet man bei Erwachsenen auch weiche Naevi, ebenfalls seit Kindheit bestehend, bei denen der Charakter der Zellen ein epithelialer ist.

Das, was man mit der Bezeichnung „weicher Naevus“ belegt, ist histologisch und wohl auch histogenetisch kein einheitlicher Begriff.



Naevi, die ein plötzlich einsetzendes, über das normale Maß ihres Wachstums hinausgehendes Wachstum zeigen — ohne maligne Umwandlung — dürften zum Studium des Zellcharakters der Naevuszellen besonders geeignet sein.

Literatur.

Bezüglich der Literatur bis 1909 siehe *Fick*, Dermatol. Wochenschr. **48**. — *Hoffmann* und *Frieboes*, Dermatol. Zeitschr **27**. — *Frieboes*, Histopathologie der Haut. Leipzig 1921. — *Frieboes*, Dermatol. Zeitschr. **31**. — *Hueck*, Das Mesenchym. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**. — *Silvestri*, Giorn. ital. malatt. vener. e. d. pelle 1909. — *Möller*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **64**. 1903. — *Mallartie* et *Opin*, Bull. et mem. de la soc. de chirurg. de Paris 1914.



(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau
[Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

Experimentelle Untersuchungen bei Hydroa vacciniforme.

Von

Dr. med. **Hans Martenstein,**
Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 16. Februar 1922.)

Im folgenden teile ich Versuche bei Hydroa vacciniforme mit, die zu einigen, wie mir scheint, bemerkenswerten Resultaten geführt haben. Die Literatur ist in den Arbeiten von *Hans Günther*[1]) (1919) und von *Arzt* und *Hausmann*[2]) (1920) zusammengestellt. Ich gebe zunächst die

Krankengeschichten:

Fall 1. Kl., Max, Sattlergeselle, 24 Jahre alt.

Vorgeschichte: Konsanguinität der Eltern besteht nicht. Ein *Bruder* des Pat. leidet seit seiner Kindheit an der *gleichen* Krankheit. Bei dem Pat. selbst treten ebenfalls seit seiner Kindheit, jedes Jahr im Frühjahr und Sommer, die Hauterscheinungen auf. Die Gelenkveränderungen bestehen seit früher Kindheit. Seit 2 Jahren hat der Pat. bemerkt, daß sich der Harn rot färbt.

Status: 20. VIII. 1921. Über Finger und Handrücken sind unregelmäßig verstreut rundlich-ovale, ziemlich scharf begrenzte, blaurötlich-weißliche, eingesunkene zarte Atrophien, von denen einzelne Desquamation zeigen. Die einzelnen Flecken sind von Stecknadelkopf- bis Pfenniggröße. Am rechten Mittelfinger, über dem Capitulum, eine über bohnengroße, unregelmäßig begrenzte seröse, prall gefüllte Blase; mehrere stecknadelkopf- bis linsengroße Blasen an den Grundphalangen sind teilweise schon im Eintrocknen begriffen. Auf beiden Handrücken verschiedene kleinste blutige Krusten. Zwischen Grund- und Mittelphalangen, über dem Gelenk, keratotisch verdickte Haut von körnigem Aussehen. Die Gelenke der Finger sind verdickt, am wenigsten die distalen. Die Finger können aktiv und passiv nicht völlig gebeugt oder gestreckt werden. Die Handflächen fühlen sich feucht an, zeigen aber keine deutliche Hyperidrosis. Die *Nägel* sind klein, einige besonders kurz, dabei subunguale Hyperkeratose. Alle Nägel

[1]) *Günther, Hans*, Die klinischen Symptome der Lichtüberempfindlichkeit. Dermatol. Wochenschr. 1919, S. 177.

[2]) *Arzt* und *Hausmann*, Zur Kenntnis der Hydroa. Strahlentherapie 1920, S. 444.



zeigen deutliche Längsstreifung, geringe Querstreifung. Die Daumennagelplatten sind im ganzen wie ausgehöhlt (Koilonychie), weisen aber noch einzelne unregelmäßige Erhabenheiten auf; sie sind seitlich abgelöst. Die gleiche Beschaffenheit haben die radialen Seiten der Zeigefingernägel, die schief gestellt sind, und zwar radialwärts. Die Nagelsubstanz ist stellenweise getrübt. Das *Röntgenbild* der Hände zeigt an den Knochen und Gelenken keine pathologischen Veränderungen.

Im Gesicht finden sich die gleichen Hautveränderungen wie an den Händen, ebenso im Nacken. Die nicht sehr scharf begrenzten narbenartigen Stellen bilden ein Netzwerk von Perlmutterfarbe. Die Ohren sind wenig befallen, das Lippenrot stark. Von den Mundwinkeln strahlen feine Streifen aus, die an die *Parrot*schen Furchen erinnern. Die Nase ist durch Schrumpfung des häutigen Teiles stark in ihrer Form verändert. An den Supraorbitalbögen ist die Stirn eingedrückt, so daß die Schädelform eigentümlich wirkt. An den Augenlidern faltige Einziehungen.

An den Fußrücken bestehen einzelne rundliche, zehnpfenniggroße, nicht verfärbte atrophische Flecke, die am lateralen Fußrand meistens konfluieren. (Pat. ist im Sommer zeitweise barfuß gegangen.) Die Fußnägel sind sämtlich hyperkeratotisch, dabei subunguale Hyperkeratose. Die Zehen sind wie seitlich zusammengepreßt. Die Nagelsubstanz zeigt Längs- und Querstreifung. Koilonychie besteht besonders an den großen Zehen. Die Nagelsubstanz ist teilweise getrübt, die Nägel sind stellenweise abgelöst.

Wassermann negativ. *Innere Organe* o. B.

Blutbefund: Hämoglobin 86%, Erythrocyten: 5 120 000, Leukocyten 99 00, davon Polynucl. 64%, Lymphocyt. 26%, *Eosinophile* 1%, Übergangsformen 9%.

Harn: Albumen —, Saccharum —, Urobilinogen +.

Urinporphyrin +.

Kotporphyrin nicht sicher nachweisbar.

Porphyrin im Serum: —.

Die Untersuchung des Urins, der immer eine mehr oder minder starke burgunderrote Farbe zeigte, wurde mehrmals in der *Medizinischen Universitätsklinik* vorgenommen. *Urinporphyrin* war dabei stets deutlich nachzuweisen.

30. IX. 1921. Urin heute besonders stark rot gefärbt. Zahlreiche Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht sind vorausgegangen.

Blutbefund: Hämoglobin 86%, Erythrocyten 5 240 000, Leukocyten 9600, davon Polynucl. 67%, Lymphocyt. 26%, *Eosinophile* 3%, Übergangsformen 4%.

Blase am Mittelfinger der linken Hand wird punktiert. Inhalt serös, klar, schwach alkalisch, steril. Ausstrich, nach *May-Grünwald* gefärbt: einzelne Erythrocyten und polynucleäre Leukocyten, wenige große Lymphocyten, keine Eosinophilen.

Fall 2. Kl., Fritz, 32 Jahre alt.

Vorgeschichte: (Familie vgl. 1). Krankheit besteht seit früher Kindheit. Letzte Erscheinungen im Sommer 1921. *In den letzten Jahren entstehen auch im Winter an den Händen große Blasen*, die etwa in 6 Wochen abheilen. An den Fingern oft schmerzhafte Gelenkschwellungen von etwa 3 Tagen Dauer.

Status: Die Hände des Pat. zeigen die gleichen Veränderungen wie die seines Bruders. Die Nägel haben sich im ganzen 6 mal im Anschluß an Blaseneruptionen abgelöst, besonders oft am Daumen und Zeigefinger. Im Sommer soll eine besondere Empfindlichkeit der Haut traumatischen Einwirkungen gegenüber bestehen. Die schräge Stellung der Zeigefingernägel ist auch hier nachweisbar. Auch das Gesicht ist in gleichem Maße wie bei dem Bruder verändert, nur sind hier



die Ohren erheblich stärker befallen. Der Ohrknorpel ist stellenweise zerstört, so daß eine zackige Randbildung entstanden ist. Die endgültigen Veränderungen an den Schläfen sind meist wirkliche Narben, nicht nur Atrophien. An den Lippen keine deutlichen *Parrot*schen Furchen. Hyperpigmentierungen im Gesicht und am Nacken. In der Umgebung der Augen gelbbraunes Pigment, auch an den Lidern, die Querfalten zeigen. An den Nägeln der Füße die gleichen Veränderungen wie beim Bruder, nur fehlt die transversale Krümmung.

Wassermann negativ. *Innere* Organe: dekompensierter Herzfehler.

Blutbefund: Hämoglobin 46%, Erythrocyten 3 200 000, Leukocyten 7400, davon Polynucleäre 62%, Lymphocyten 32%, *Eosinophile* 6%.

Harn: *Urinporphyrin* +. *Kotporphyrin* —.

(Untersuchung von Herrn Priv.-Dozent Dr. *Rosenthal.*)

Was das *familiäre Auftreten* der Hydroa vacciniforme anbetrifft, so muß hervorgehoben werden, daß es nicht so selten ist, wie im allgemeinen angenommen wird. Da *H. W. Siemens*[1]), angeregt durch die in unserer Klinik beobachteten Fälle, in einer Studie über die Vererbung der Hydroa vacciniforme sich eingehend mit dieser Frage befaßt, ist ihre Erörterung hier überflüssig. Außergewöhnlich ist bei dem älteren der beiden von mir beobachteten Brüder, daß er bereits im 32. Lebensjahr steht und trotzdem noch unter der Krankheit zu leiden hat; ferner, daß auch im Winter bei ihm Krankheitserscheinungen auftreten. Diese beiden Befunde sind nicht neu, aber selten beobachtet.

Über das *klinische Bild* der beiden Fälle ist nichts Wesentliches zu bemerken. Ich möchte nur auf die sonst, wie ich sehe, in der Literatur nicht genügend betonten, wohl durch die Hautschrumpfung bedingten *Veränderungen in der Stellung der Gelenke* und *auf die starken Veränderungen der Nägel* in beiden Fällen hinweisen, die unzweifelhaft mit der Krankheit der Haut in innigem Zusammenhang stehen. Ähnliche Prozesse an den Nägeln haben auch *Arzt* und *Hausmann* an den beiden von ihnen beobachteten Brüdern feststellen können. Eine *Eosinophilie*, wie sie *White* und *Kanoki* (s. *Günther* l. c. S. 215) gefunden haben, war bei dem jüngeren der beiden Brüder bei mehrfacher Untersuchung des Blutes nur nach vorangegangenen starken Bestrahlungen mit ultravioletten Strahlen vielleicht — aber jedenfalls in minimalstem Grade (3%) nachzuweisen, bei dem älteren bestand dagegen von vornherein eine, wenn auch ebenfalls geringe Eosinophilie (6%).

In beiden Fällen war während der ganzen Beobachtungszeit reichlich Urinporphyrin nachzuweisen, Kotporphyrin dagegen nicht sicher. Porphyrinnachweis im Blutserum war negativ. An dieser Stelle möchte ich den Herren *Rosenthal* und *Horowitz* von der *Mediz. Universitätsklinik Breslau* (Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *Minkowski*) meinen besonderen Dank für diese liebenswürdigerweise übernommenen Untersuchungen aussprechen.

[1]) *H. W. Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **140**, S. 314.



Untersuchungsergebnisse.

Arzt und *Hausmann* weisen darauf hin, daß bei der Hydroa nicht so einfache Verhältnisse zwischen der Disposition der Haut und den die Krankheitserscheinungen auslösenden Strahlen bestehen, wie es auf den ersten Blick scheinen könnte. Man muß nach ihnen annehmen, „daß bei einer Krankheit, die zweifellos in irgendeiner Beziehung zur Belichtung steht und bei der gleichzeitig ein Porphyrin, also ein Lichtkatalysator, gebildet und ausgeschieden wird, ein direkter Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren besteht". Bei *experimentellen* Sensibilisierungsversuchen mit Hämatoporphyrin ergibt sich aber nach einer Reihe von Autoren (s. *Arzt* und *Hausmann* l. c. S. 454), daß die Symptome der Sensibilisation durch Strahlen hervorgerufen werden, die dem *sichtbaren* Teil des Spektrums angehören. Die Erscheinungen der Hydroa werden dagegen nur durch *kurzwellige, nicht sichtbare* Strahlen ausgelöst. Ferner ergeben die durch künstliche Sensibilisierung erzeugten Krankheitserscheinungen ein vom klinischen Bild der Hydroa stark abweichendes Bild. Diese Umstände erfordern eine genaue Untersuchung der Strahlenwirkung bei jedem zur Beobachtung kommenden Hydroakranken; nur so kann man hoffen, der Lösung dieses scheinbaren Widerspruches näherzukommen. Ich habe in unseren beiden Fällen die Einwirkung von *Röntgen-*, α-, $\beta + \gamma$-Strahlen des *Mesothoriums* auf die Haut untersucht, ferner die der Strahlen des offenen *Kohlenbogenlichts*, der *Höhensonne* und der *Kromayer-Quarzlampe*. Als *Kontrolle* wurde die Haut eines Patienten benutzt, welche die verschiedenen Reaktionen in den gewöhnlichen Durchschnittszeiten ergab.

A. Röntgenstrahlung.

Apparatur: Apex von *Reiniger, Gebbert* und *Schall*. K. B.-Röhre von *Müller*-Hamburg. Focus-Hautabstand 18 cm. $^1/_2$ mm Aluminiumfilter. Halbwertschicht 1,5—2 cm. Oberflächendosis 10 x.

Während und einige Stunden nach der Bestrahlung ist an der Haut des Hydroakranken, ebenso wie am Kontrollfall, keine Vorreaktion wahrzunehmen. Nach 24 Stunden ist sowohl bei dem Hydroapatienten als auch bei der Kontrolle am Ort der Bestrahlung (linke vordere Thoraxseite) ein dem Bestrahlungsfeld entsprechendes, scharf begrenztes schwaches, aber deutliches Erythem festzustellen. Der weitere Ablauf der Reaktion entspricht dem bekannten Typus, ein Unterschied zwischen Hydroa uud Kontrolle tritt nicht hervor.

Ergebnis: *Eine in Erscheinung tretende besondere Empfindlichkeit der Haut gegenüber einer Oberflächen-Röntgenbestrahlung* (*HED*) *besteht in unseren Fällen nicht.*

Eine solche ist z. B. nach *Schmidt* und *Holzknecht*[1]) bei Morbus Basedow, Dermographismus, Urticaria und *Quincke*sches Ödem vorhanden.

[1]) *Wetterer*, Bd. 1, S. 239.



B. α-Strahlung.

Um die Wirkung der α-Strahlung zu prüfen, wurde die *Doramad*salbe der Auergesellschaft benützt. *Doramad*[1]) ist bekanntlich die Bezeichnung für ein Thorium X-Präparat, das wir in Salbe mit 1000 elektrostatischen Einheiten auf 1 g Salbe, eine Konzentration, wie sie fast immer benützt wird, verwenden. Die von der *Doramad*salbe ausgehende Strahlung kann als eine reine α-Strahlung angesehen werden. Dieselbe wird in dünner Schicht der Haut aufgetragen, mit wasserdichtem Stoff überdeckt und 48 Stunden liegengelassen.

Nach Abnahme des Verbandes ist bei den Hydroakranken und dem Kontrollfall ein schwaches, blaurotes Erythem zu erkennen, das vielleicht bei den Hydroafällen etwas deutlicher hervortritt. In der Folgezeit ist kein Unterschied in Reaktionsstärke und -ablauf zu erkennen. Ort: linker Oberarm, Streckseite.

Ergebnis: *α-Strahlen lösen bei unseren Hydroakranken keine Überempfindlichkeitssymptome aus.*

C. β + γ-Strahlung.

Verwendet wird die β + γ-Strahlung eines plattenförmigen *Mesothorium*präparates von 11 mg Substanz auf 1 qcm. Die α-Strahlung wird durch Einhüllen der Kapsel in einen Gummifingerling ausgeschaltet. Bestrahlt wird die Haut am rechten Schulterblatt, Entfernung = 0 cm, 4 Felder nebeneinander werden je 5 Sekunden der Strahlenwirkung ausgesetzt, darunter je 4 Felder je 10, 15, 20 und 25 Sekunden.

Nach 24 Stunden ist auf der *Hydroahaut* eine deutliche Reaktion (Erythem) an den Feldern zu erkennen, die 10 Sekunden und länger bestrahlt wurden; auf der zur *Kontrolle* bestrahlten Haut erst nach einer Strahleneinwirkung von 15 Sekunden und mehr. Der weitere Ablauf der Mesothorreaktion (Pigmentbildung) verläuft in beiden Fällen (Hydroa und Kontrolle) so gut wie gleich, nur daß beim Hydroakranken, abgesehen davon, daß schon nach 10 Sekunden Bestrahlungszeit eine wahrnehmbare Reaktion besteht, alle Reaktionen, wie mir schien, deutlicher hervortraten. Der Unterschied war aber nicht groß genug, um mit Sicherheit verwertet werden zu können.

Ergebnis: *Die Haut unserer Hydroapatienten verhält sich den β + γ-Strahlen des Mesothoriums gegenüber fast wie eine normale Haut.*

D. Strahlung des offenen Kohlenbogenlichtes.

Zur besseren Orientierung in diesem und in den folgenden Versuchen seien die *Spektren* der Sonne, des Kohlenlichtbogens, der Höhensonne und der *Kromayer*-Quarzlampe mit Filter aus Hell-Uviolglas und Blau-Uviolglas schematisch dargestellt.

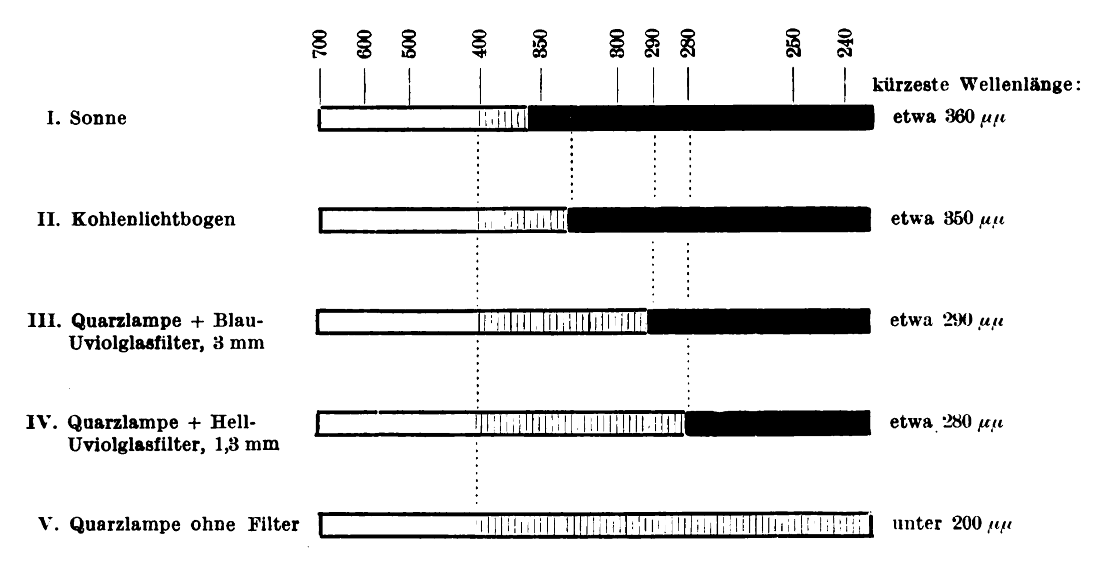
Apparatur: Kohlenbogenlampe von 40 Ampere Stromstärke und 60 Volt Spannung, Dochtkohle. Haut-Lichtbogenabstand: 50 cm.

Ort der Bestrahlung: rechts seitlich der Lendenwirbelsäule.

---

[1]) *Doramad*-Literatur:
a) *Naegeli* und *M. Jessner*, Therapeut. Monatshefte 1913, S. 925.
b) *Jadassohn*, Therapeut. Monatshefte 1915.
c) *Kuznitzki*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 322.
d) *Nagelschmidt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 191.
e) *Sluczewski*, Dermatol. Zeitschr. **28**. 1919.
f) *Scholtz* und *Fischer*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1138.





Dauer der jedesmaligen Bestrahlung: 45 Minuten.

Während und *kurz nach* der Bestrahlung weicht das Verhalten der Hydroakranken nicht von dem des zur Kontrolle bestrahlten Pat. ab und ebensowenig von dem der anderen dem Kohlenlichtbogen ausgesetzten Pat.

Nach *24 Stunden* ist bei der *Hydroa* nur ein *schwaches* undeutliches *Erythem* festzustellen, während die *Kontrolle* ein sehr *deutliches* hellrotes marmoriertes (d. h. diffuses Erythem mit relativ anämischen Flecken) *Erythem* aufweist[1]).

Die Bestrahlung wird in gleicher Weise und Stärke wiederholt, ebenso 3, 4 und 5 Tage nach der ersten. Der Reaktionsverlauf ist nun bei der *Hydroa* folgender: nach zwei Bestrahlungen zeigt die bestrahlte Hautstelle ein der Abdeckung genau entsprechendes, scharf sich gegen die normale Haut abgrenzendes Erythem. Dieses hat nicht die gewöhnlich nach der Kohlenbogenlichtbestrahlung auftretende marmorierte Zeichnung, sondern zeigt eine über die ganze Bestrahlungsfläche gleichmäßig starke Tönung. Die Farbe ist nicht hellrot, sondern rot mit einem Stich ins Graubraune. Durch die drei folgenden Bestrahlungen wird die Reaktion intensiver, ohne sich wesentlich zu verändern. Nur wird von Tag zu Tag die rote Farbkomponente durch die graubraune mehr und mehr verdrängt. Blasenbildung erfolgt nicht. Etwa 12 Tage nach der ersten Bestrahlung beginnt eine ziemlich gleichmäßige lamellöse Schuppung im bestrahlten Bezirk.

Die *Kontroll*bestrahlung ergibt nachstehenden Befund: Nach zwei Bestrahlungen besteht ein immer noch marmoriertes Erythem, das nicht genau dem abgedeckten Feld entspricht, sondern nach der normal gefärbten Haut hin unregelmäßig verwaschen ist. Die Farbe ist schwach hellrot, ohne braune Töne. Die Intensität der ganzen Reaktion ist deutlich schwächer als bei der Hydroa. Der Anfang einer Pigmentbildung ist nach der vierten Bestrahlung wahrzunehmen. Nach Aufhören der Bestrahlungen nimmt die Stärke der Reaktion sehr rasch ab, aber während der ganzen Beobachtungszeit bleibt die Marmorierung erkennbar. Der Farbton wird auch hier allmählich mehr bräunlich. Keine Schuppenbildung

[1]) Ich möchte auf den auffallenden Befund, daß die Reaktion bei der Hydroa nach 24 Stunden schwächer ist als bei der Kontrolle, während sie später immer erheblich stärker ist, noch besonders aufmerksam machen. Es müßten erst bei späteren Untersuchungen analoge Befunde konstatiert werden, um eine eingehende Besprechung zu rechtfertigen.

während der Beobachtungszeit. 8 Tage nach Beginn der Bestrahlung ist beim Kontrollfall die Reaktion nur ganz schwach zu erkennen, während bei der Hydroa noch eine ausgeprägte Reaktion besteht, die etwa 12 Tage später dieselbe Stärke erreicht, die der Kontrollfall am 8. Tage zeigte.

Ergebnis: Im Spektrum des Kohlenlichtbogens, das ultraviolette Strahlen bis zu einer Wellenlänge von etwa 350 $\mu\mu$ herab enthält, erzeugen die ultravioletten Strahlen bei unseren Hydroafällen eine Reaktion, die die Überempfindlichkeit der Haut dieser Kranken Strahlen gegenüber beweist, die der Zone von etwa 400 $\mu\mu$ bis etwa 350 $\mu\mu$ angehören. Die Überempfindlichkeit diesen Strahlen gegenüber scheint nicht besonders stark zu sein.

E. Strahlung der künstlichen Höhensonne bzw. Quarzlampe.

Apparatur: I. Künstliche Höhensonne nach *Bach* (Hanau) für Gleichstrom, 220 Volt Netzspannung, 2,5 Ampere.

II. *Kromayer*-Quarzlampe (Hanau). Gleichstrom, Netzspannung 220 Volt, Lampenspannung 130 Volt, 2,7 Ampere.

I. Künstliche Höhensonne, neugereinigter Brenner. Brenner-Hautabstand 30 cm.

An der Haut der Streckseite des rechten Unterarmes der Hydroapatienten erzeugt eine Bestrahlung von 5, 10, 15 und 20 Minuten (an 4 aufeinander folgenden Tagen) keine Reaktion, ebensowenig eine am nächsten Tage in 15 cm Brenner-Hautabstand vorgenommene Bestrahlung von 10 Minuten Dauer. Die Kontrolle verhält sich ebenso.

Eine daraufhin vorgenommene Bestrahlung der Haut links seitlich der Lendenwirbelsäule von 10 Minuten Dauer und in 30 cm Abstand verursacht bei der *Hydroa* schon *während der Bestrahlung ein heftiges Jucken und Brennen. Es entsteht noch unter der Höhensonne ein starkes scharf abgegrenztes, genau der Abdeckung entsprechendes Erythem von grauroter Färbung.* Fährt man mit dem Finger über die erythematöse Stelle, so hat man den Eindruck einer leichten Erhabenheit der Haut. Mit dem Auge ist sie nicht sicher festzustellen.

Die gleiche Bestrahlung an der gleichen Hautstelle des *Kontroll*falles bewirkt *während* und *einige Stunden nach der Bestrahlung keinerlei Reaktion.* 24 Stunden nach der Bestrahlung ist auch hier ein Erythem festzustellen, das vollkommen dem bei der Hydroa sofort aufgetretenen entspricht (abgesehen von der Erhabenheit). 10 Tage nach der Bestrahlung ist lamellöse Desquamation bei der Hydroa und dem Kontrollfall vorhanden.

Zu gleicher Zeit wie die Rückenhaut wird auch der *linke Handrücken* der *Hydroa* mit künstlicher Höhensonne bestrahlt, also eine Hautstelle, an der für gewöhnlich die Krankheitssymptome auftreten. Weder eine Bestrahlung von 5, 10 und 15 Minuten an 3 aufeinander folgenden Tagen, noch eine Bestrahlung von 5 und 15 Minuten in 15 cm Abstand an den nächsten beiden Tagen vermag eine wahrnehmbare Reaktion hervorzurufen. Im *Kontrollfall* entsteht nach der Bestrahluug von 15 Minuten in 15 cm Abstand ein deutliches Erythem nach mehreren Stunden.

Als unbeabsichtigter, aber interessanter Nebenbefund sei hier noch erwähnt, daß bei der Bestrahlung des einen *Hydroa*falles am linken Handrücken (15 Minuten Dauer, 15 cm Abstand), die, wie gesagt, an der bestrahlten Stelle keinerlei Reaktion hervorrief, *unter der Abdeckung am linken Vorderarm eine Reaktion entstand.*

Die Abdeckung bestand aus einer doppelten Lage eines starken Leinentuches. Da der Arm während der Bestrahlung schräg nach oben gestellt war, war die Strahlenwirkung infolge der immer kleiner werdenden Entfernung vom Brenner eine so starke, daß trotz der Abdeckung ein deutliches Erythem auf der überempfindlichen Haut entstand. Das Erythem entstand nicht sofort und nahm nach der Ellenbeuge an Intensität zu.

Im *Kontroll*fall, der natürlich dieselbe Armhaltung während der Bestrahlung hatte, blieb jede Reaktion am Vorderarm aus, dagegen trat am Handrücken ein Erythem auf (nach mehreren Stunden).

II. Kromayer-Quarzlampe von geringer Brennstundendauer. Bestrahlung:

1. Ohne Filter in 15 cm Abstand von 20 Minuten Dauer.

Ort der Bestrahlung: linkes Schulterblatt.

Auf der Haut der beiden *Hydroa*kranken entsteht *während der Bestrahlung* unter heftigem *Jucken* eine *weißlich-opake Quaddel* von etwa 2 mm Höhe mit einer schmalen erythematösen Randzone. Die Quaddelbildung besteht noch mehrere Stunden nach der Bestrahlung, nimmt allerdings allmählich an Stärke ab. Die Follikelöffnungen treten besonders deutlich hervor. Am nächsten Tage hat die Quaddel einem intensiven *Erythem* mit blaugrauem Farbton Platz gemacht. 7 Tage nach der Bestrahlung Schuppenbildung.

Bei dem zum *Vergleich* bestrahlten Patienten bewirkt die Bestrahlung unter denselben Bedingungen erst *nach* der üblichen *Inkubationszeit* von mehreren Stunden ein *Erythem*. Die Stärke des Erythems ist schwächer als bei der Hydroa.

2. Ohne Filter, Kompressionsbestrahlung.

Dauer 1, 3, 5 und 10 Minuten.

Ort: unterhalb des linken Schulterblattes.

Die Haut der *Hydroa*patienten reagiert auf die Kompressionsbestrahlung von 1 Minute Dauer: schwaches Erythem, blaßrosa, nach *Inkubation* von *mehreren Stunden* (Max Kl.), *Erythem ohne Inkubation* (Fritz Kl.).

3 Minuten Dauer: schwaches *Erythem* in der Mitte des bestrahlten Bezirkes, *sofort* nach Aussetzen der Bestrahlung; am nächsten Tage blaßrotes *Erythem* in der Größe des Quarzansatzes (Max Kl.), leichte *Quaddel* ohne Inkubation (Fritz Kl.).

5 Minuten Dauer: einige Zeit nach Beginn, aber noch *während* der Bestrahlung heftiger *Juckreiz*, nach ihrer Beendigung ist ein deutliches *Erythem* mit leichter *Quaddelbildung* (Max Kl.) bzw. starker *Quaddelbildung* (Fritz Kl.) zu erkennen. Die Quaddel besteht mehrere Stunden, am nächsten Tage intensiv rotes Erythem.

10 Minuten Dauer: *Während* der Bestrahlung heftiger *Juckreiz* und starke *Quaddelbildung*. Die Quaddel ist weißlich-opak, 2—3 mm hoch, entspricht in ihrer Ausdehnung dem Quarzansatz und ist von einem mäßig breiten, nicht ganz scharf begrenzten erythematösen Saum umgeben. Nach etwas über 1 Stunde ist die Quaddel ein wenig flacher, der esythematöse Saum ist schmal, etwa 3 mm breit, geworden; er setzt sich scharf gegen die nicht veränderte Haut ab. Die *Quaddel* ist noch *nach* 24 *Stunden angedeutet*.

Bei der *Kontroll*bestrahlung ist während und bis 2 Stunden nach der Bestrahlung von 1, 3, 5 und 10 Minuten Dauer *nichts* von einer Reaktion zu beobachten. Nach 24 Stunden besteht an allen bestrahlten Hautstellen ein der Bestrahlungszeit entsprechendes schwaches bis starkes *Erythem*. Nach etwa 4—6 Tagen ist eine deutliche Pigmentbildung zu erkennen. Die Intensität des



Erythems, die *immer stärker als* die der durch die entsprechende Belichtungsdauer bei der *Hydroa* erzeugten Rötung ist, hat allmählich abgenommen. Diese Abnahme ist nicht gleichmäßig, die *Randpartien blassen schneller* ab. Desquamation ist etwa vom 6. Tage ab zu bemerken.

In den *Hydroa*fällen tritt die *Pigmentierung* wesentlich früher ein; bei der 10 Minutenbelichtung ist sie schon nach 2 Tagen deutlich festzustellen und besonders an den Follikeln lokalisiert. Auch besteht hier schon nach 3 Tagen ziemlich ausgeprägte gelbe Krustenbildung, wesentlich stärker, als die an der *Kontroll*stelle mehrere Tage später auftretende. Bei den Reaktionen auf eine Belichtung von 1, 3 und 5 Min. Dauer tritt die Pigmentation wenig früher als an den Kontrollstellen auf, ebenso die Schuppenbildung. Der Reaktionsablauf ist bei der Hydroa so, daß die *Randpartien gegen das Zentrum erheblich intensiver gerötet* erscheinen.

Die Reaktionen bei dem Pat. Fritz Kl. sind *immer intensiver* als bei seinem Bruder.

3. Mit Filter aus Helluviolglas. Kompressionsbestrahlung.

Ort: Interscapularraum.

5 Minuten Belichtungsdauer (Max Kl.): nach Inkubation von *mehreren Stunden* Juckreiz und Erythem.

10 Minuten Belichtungsdauer (Fritz Kl.): leichter *Juckreiz während* der Bestrahlung und starke, etwa 2 mm hohe, *Quaddel* mit erythematösem Hof sofort nach Absetzen der Lampe.

Am nächsten Tage starkes Erythem.

Kontrolle: 5 Minuten Belichtungsdauer: *keine* Reaktion.

10 Minuten Belichtungsdauer: nach *24 Stunden* Andeutung eines Erythems, nach 48 Stunden keine Reaktion mehr.

4. Mit Filter aus Blauuviolglas (3 mm Dicke).

Ort: oberhalb der linken Spina scapulae.

a) in *15 cm Abstand,* 20 Minuten Dauer.

Hydroa: bei Max Kl. entsteht während der Bestrahlung keine Reaktion, nach *Inkubations*zeit ein intensives dunkelrotes Erythem.

Bei Fritz Kl. ist bereits *unmittelbar* nach der Bestrahlung ein deutliches *Erythem* zu konstatieren.

Die *Kontrolle* zeigt nach *24 Stunden* nur die Andeutung einer Reaktion: ein schwaches verwaschenes Erythem, das nach weiteren 24 Stunden wieder verschwunden ist.

b) *Kompressions*bestrahlung.

Hydroa: bei Max Kl. ruft eine 15 Minuten lange Belichtung *während* und *kurz* nach der Bestrahlung *keinerlei* Reaktion hervor. Nach 24 Stunden ist ein deutliches Erythem festzustellen. In den nächsten Tagen erscheint das *Zentrum* der Reaktion *blasser* als die *Randteile.* Pigmentierung und Desquamation sind etwa 8 Tage nach der erfolgten Belichtung zu erkennen.

Bei Fritz Kl. nach Bestrahlung von 5 Minuten Dauer *Erythem* erst nach *Inkubation.*

Bei Bestrahlung von 10 Minuten Dauer: *während* der Bestrahlung geringer *Juckreiz* und *sofort* ganz leichte *Quaddel*bildung mit erythematösem Hof.

Kontrolle: ein Erythem tritt erst nach einer *Inkubation* von mehreren Stunden auf, Intensität etwas stärker als in den Hydroafällen. Im Verlauf der Reaktion *blassen* die *Randpartien* erheblich schneller ab als die zentralen Teile. Pigmentierung und Schuppung tritt etwa einen Tag später als bei der Hydroa auf.

Es wird festgestellt, daß bei den *Hydroa*kranken eine *Kompression* der *Haut mit der nichtbrennenden Lampe* in der der *Belichtungszeit* entsprechenden Zeit *keine Quaddelbildung hervorruft*, ebensowenig besteht eine Urticaria factitia.

Es gelingt nicht, durch mehrfach vorgenommene Bestrahlung ein und derselben Hautstelle mit *ultravioletten* Strahlen eine der *Hydroa vacciniforme* entsprechende *Hauteruption* hervorzurufen.

Ergebnis: Die Haut der Hydroakranken zeigt sich besonders empfindlich gegen die Einwirkung der von der Höhensonne und der Quarzlampe erzeugten ultravioletten Strahlen. Die Überempfindlichkeitserscheinungen werden von allen ultravioletten Strahlen hervorgerufen.

Die Haut der Hydroa vacciniforme-Kranken ist überempfindlich gegen ultraviolette Strahlen bis zur Wellenlänge von etwa 290 $\mu\mu$ herab (Bestrahlung durch Quarzlampe + *Blau*uviolglasfilter) und noch empfindlicher gegen solche bis zur Wellenlänge von 280 $\mu\mu$ (*Hell*uviolglasfilter); doch ist die Reaktionsstärke der Haut bei Hydroakranken gegenüber ungefilterten Strahlen der Quarzlampe unverhältnismäßig größer.

Die *Überempfindlichkeitsreaktion* äußert sich in ihren *geringeren* Graden durch ein *Erythem nach* einer *Inkubationszeit* von mehreren Stunden. Dabei zeigt die *Kontrolle* keine oder eine schwächere Reaktion. Ist die Überempfindlichkeitsreaktion *stärker*, so entsteht *ohne jede Inkubation unter starkem Juckreiz ein Erythem*, im noch *höherem Grade* eine *ausgesprochene Quaddel* mit erythematösem Hof. Bei den *Kontroll*bestrahlungen ist *nie* eine Reaktion *ohne Inkubation* beobachtet worden, ebensowenig eine *Quaddelbildung*.

Systematische Untersuchungen über die Empfindlichkeit der Haut von Patienten mit Hydroa vacciniforme liegen nicht in größerer Zahl vor. Durch die Untersuchungen von *Finsen*[1]), *Möller*[2]), *Ehrmann*[3]) und *L. Freund*[4]) ist festgestellt, daß die ultraroten und sichtbaren Strahlen bei Hydroakranken keine Reaktion verursachen. Überempfindlichkeitssymptome werden nur durch die sog. chemisch wirksamen Strahlen, also die *ultravioletten*, hervorgerufen. Diese Strahlen umfassen den Spektralbereich von etwa 400 $\mu\mu$ abwärts. Nach den Untersuchungen von *Freund* wird angenommen, daß von den ultravioletten Strahlen wieder nur der Strahlenbezirk in der Zone von 396 bzw. 380—325 $\mu\mu$ für die Entstehung der Hydroasymptome in Betracht kommt. Diese Untersuchungsergebnisse wurden von *Freund* an einem Fall gewonnen, der zur Zeit der Versuche im Harn kein Porphyrin nachweisen ließ,

---

[1]) *Finsen*, *Günther*, l. c. S. 216.

[2]) *Möller*, Der Einfluß des Lichtes auf die Haut. Bibliotheca medica 8, 51. 1900.

[3]) *Ehrmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 77, 163, und 97, 75.

[4]) *L. Freund*, Wien. klin. Wochenschr. H. 5. 1912.



später wurde allerdings von *Perutz* bei ihm Porphyrinogen nachgewiesen. Die von anderen Autoren (*Günther*, *Scholtz*, *Moro* usw.) vorgenommenen Versuche sind sehr wenig ausgedehnt, fast in allen Fällen ist kein Porphyrin im Harn nachgewiesen. Auch *Arzt* und *Hausmann* konnten in ihren Fällen, die während der Beobachtungszeit reichlich Porphyrin im Harn ausschieden, keine systematischen Untersuchungen vornehmen. Als wesentliches Ergebnis ihrer Versuche, ist die Beobachtung anzuführen, daß nach lokalen Bestrahlungen mit einer *Finsen-Reyn*-Lampe eine *gesteigerte Menge* von *Porphyrin* im *Harn* ausgeschieden wurde. *Linser*[1]) hat die gleiche Beobachtung nach Einwirkung von ultraviolettem Licht und Röntgenstrahlen bereits im Jahre 1906 gemacht. Diese Tatsache können wir bestätigen, und zwar trat sie in unseren Fällen nach Bestrahlungen mit der Quarzlampe auf. Die Befunde *Freunds*, daß die Strahlen von 396 bzw. 380—325 $\mu\mu$ für die Erzeugung der Hydroasymptome in Betracht kommen, sind nicht anzuzweifeln, kommen doch im Sonnenspektrum ultraviolette Strahlen kürzerer Wellenlänge nicht vor. Außerdem zeigen auch unsere Versuche mit dem Kohlenlichtbogen, dessen Spektrum ungefähr dem der Sonne entspricht, jedenfalls nicht Strahlen unter 325 $\mu\mu$ enthält, daß die in ihm enthaltenen chemisch wirksamen Strahlen *Überempfindlichkeits*erscheinungen auf der Haut der Hydroakranken erzeugen. Die Versuche an unseren Hydroapatienten ergeben aber die weitere Tatsache, daß die Überempfindlichkeitserscheinungen mit *abnehmender Wellenlänge* der *ultravioletten* Strahlen an *Intensität* zunehmen. Sie sind bei ungefilterten Strahlen so stark, daß eine *Reaktion ohne Inkubation* entsteht. Die chemisch wirksamen Strahlen zeigen also hier eine Wirkung, die sonst nur den Wärmestrahlen zukommt. Diese Beobachtung widerspricht der geläufigen Annahme, daß die Reaktion der Haut auf ultraviolette Strahlen *nach* einer *Inkubation* von mehreren bis 24 Stunden und mehr auftritt, eine Erscheinung, die geradezu als Charakteristicum für die chemisch wirksamen Strahlen gilt. Diese Annahme besteht sicher zu Recht, wie ja die Beobachtungen gelehrt haben, daß die Inkubationszeit der Strahlenwirkung mit abnehmender Wellenlänge zunimmt, so daß man bei ultraroten Strahlen keine Inkubationszeit, bei den γ-Strahlen des Radiums die längste beobachtet. Die widersprechenden Versuchsergebnisse in meinen Fällen müssen durch einen in der Haut vorhandenen Katalysator verursacht sein, der die Wirkung der ultravioletten Strahlen so intensiv steigert. Die starke Reaktion bei unfiltrierten Strahlen der Höhensonne bzw. Quarzlampe kann durch die *Qualität* der Strahlen oder auch durch die *Quantität* bewirkt worden sein. Entweder können die ultravioletten Strahlen, die sonst vom Filter absorbiert werden, eine größere Reizwirkung besitzen, oder ihre Addition zu den das Filter passierenden

[1]) *Linser*, IX. Kongreß der Deutschen Derm. Gesellschaft, Bern, S. 508.



Strahlen genügt an sich, um eine erhebliche Verstärkung der Reaktion herbeizuführen. Eine Beobachtung über die Reaktion chemisch wirksamer Strahlen *ohne* Inkubation habe ich in der Literatur nicht finden können — abgesehen von einem Befund *Ehrmanns*[1]): „Bei der Bestrahlung mit einer *Finsen*-Lampe, bei der das Hautniveau innerhalb der Vereinigungswerte der Strahlen durch das Konvexlinsenkompressorium eingestellt ist (10 cm vom Brennpunkt der Lampe), wird nach 10 Minuten eine kreuzergroße, dem Zerstreuungskreis entsprechende, im Zentrum leicht gedellte, ziemlich stark elevierte weißlichrote Quaddel mit diffusem, rotem Hof beobachtet. Die Rötung ist noch 8 Tage später sehr deutlich und verschwindet allmählich.“ Wenn im Anschluß an diese Beobachtung *Ehrmann* auch nicht ausdrücklich auf die Eigenart der Reaktion ohne Inkubation hinweist („schon nach einer Bestrahlung von 10—15 Minuten waren Rötung und Bläschenbildung vollständig“), so handelt es sich doch wohl um den von uns beobachteten Vorgang. Dieser Befund von *Ehrmann* ergibt die Tatsache, daß mit den im Kohlenlichtbogen enthaltenen ultravioletten Strahlen (bis herab zu einer Wellenlänge von etwa 350 $\mu\mu$) eine hochgradige Reaktion auf der Haut des Hydroakranken erzeugt werden kann (Quaddel ohne Inkubation), bei unserem Patienten Fritz Kl. war dies bei einer Strahlung bis zu 290—280 $\mu\mu$ Wellenlänge (*Blau*- und *Hell*uviolglasfilter) der Fall, bei seinem Bruder erst bei einer ungefilterten Bestrahlung. Diese Ergebnisse, zusammen mit den anderen von mir gefundenen, lassen den Schluß zu, daß neben dem Grade der Empfindlichkeit der Haut des Hydroapatienten die Quantität der auftreffenden Strahlung den Grad der Reaktion bestimmt. Dabei scheint es gleichgültig zu sein, ob die Gesamtstrahlung sich aus Strahlen aus dem ganzen ultravioletten Spektralbereich zusammensetzt oder nur aus einem Teil derselben. Trotzdem glaube ich aus der Versuchsreihe bei einem meiner Patienten (*Max*) schließen zu können, daß die ultravioletten Strahlen mit einer Wellenlänge von 280 $\mu\mu$ abwärts stärkere Überempfindlichkeitsvorgänge auszulösen scheinen. Dieselbe Quarzlampe gibt unter denselben Betriebsbedingungen bei Kompressionsbestrahlung desselben Patienten:

mit *Blau*uviolfilter von 3 mm (— 290 $\mu\mu$) von 15 Min. Dauer ein Erythem *nach* Inkubation;

mit Helluviolfilter (— 280 $\mu\mu$) von 5 Min. Dauer ein Erythem *nach* Inkubation;

ohne Filter von 3 Min. Dauer ein Erythem *ohne* Inkubation,
von 5 Min. Dauer eine *Quaddel ohne* Inkubation.

Also erzielt eine Bestrahlung mit ultravioletten Strahlen bis 290 $\mu\mu$ herab *nicht* die *gleichstarke* Reaktion wie eine um das *fünffache kürzere, ungefilterte* Bestrahlung. Die anscheinend stärker wirkenden Strahlen

[1]) *Ehrmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 77, 167.

entsprechen mit ihrer Wellenlänge den von *Wagner* und *Jüngling* als *Reiz*strahlen bezeichneten ultravioletten Strahlen (unter 280 $\mu\mu$ Wellenlänge).

Eine kurzen Besprechung bedarf noch die eigenartige Reaktionsform, die bei unseren Versuchen in Erscheinung getreten ist, die *Quaddelbildung*. Nach *Jadassohn* und *Rothe*[1]) ist die Quaddel die leichteste Form der cutanen Entzündung: „Neben Ödem und Gefäßfüllung und -erweiterung besteht eine intravasculäre Ansammlung von Leukocyten und eine Auswanderung derselben in der nächsten Nähe der Gefäße.“ Und zwar reagiert nach *Jadassohn* und *Rothe* die Haut mit einer Quaddel auf Reize, die eine schnellere Reaktion bedingen, im Gegensatz zur Dermatitis. Die Quaddel ist nicht als ein Vorstadium der Dermatitis aufzufassen, da bei der Quaddel durch einen verstärkten und verlängerten Reiz eine Steigerung des Prozesses nicht erzielt werden kann. Nun ergibt sich aus meinen Versuchen, daß mit zunehmender Reizwirkung der Strahlen folgende Reaktionsformen auftreten: *Erythem mit Inkubation* von mehreren Stunden, *Erythem ohne Inkubation*, *Quaddel* mit entzündlichem Hof *ohne Inkubation*, die mehrere bis 24 Stunden anhalten kann und dann durch ein Erythem ersetzt wird. Die Quaddel ist also der Ausdruck der stärksten Reizwirkung. Dieser Befund steht im Widerspruch mit der Auffassung von *Jadassohn* und *Rothe*. Dieser Widerspruch braucht aber nur ein scheinbarer zu sein. Denn bei unseren Versuchen liegen die Verhältnisse komplizierter, da wir es nicht mit einfachen chemischen Reizen auf eine bestimmte Hautschicht zu tun haben, sei es im urticariogenen (Morphium), sei es im entzündungserregenden Sinn (Cantharidin). Man kann sich den Vorgang der verschiedenen Reaktionsformen der Haut der Hydroa auf ultraviolette Strahlen vielleicht so vorstellen: Die Hydroahaut reagiert, ebenso wie die normale Haut, auf ultraviolette Strahlen mit einer Dermatitis; diese ist nur infolge der besonderen Disposition der Haut intensiver und tritt rascher auf, evtl. ohne Inkubation. Dabei könnte aber auch, wenn der Ausdruck gestattet ist, eine urticarielle Überempfindlichkeit der Haut bestehen, die, teleologisch gesprochen, bestimmt wäre, bei besonders intensiver Einwirkung von ultravioletten Strahlen wenigstens einen Teil des schädigenden Reizes durch die Quaddelbildung zu beseitigen. Vielleicht ist mit dieser Hypothese auch die Tatsache zu erklären, daß die Reaktion auf Kompressionsbestrahlung mit der *Kromayer*-Quarzlampe bei den Hydroakranken und bei dem Kontrollfall verschieden abläuft. Bei der Kontrolle ist die Dermatitis am intensivsten und am längsten wahrzunehmen im Zentrum des Bestrahlungsfeldes, bei den Hydroakranken liegen die Verhältnisse umgekehrt, die Randpartien zeigen die stärksten Entzündungserscheinungen, die Mitte ist

[1]) *Jadassohn* und *Rothe*, Berl. klin. Wochenschr. 1914, H. 13.



auffallend heller. Da man wohl annehmen kann, daß auch hier im Zentrum die Strahlenintensität am größten ist, müßte hier eigentlich eine Quaddel entstehen. Warum sie bzw. eine Erhebung über die Haut nicht zustande kommt, bedarf noch eigener Untersuchungen.

Zusammenfassung.

Bei zwei *Brüdern*, die an *Hydroa vacciniforme* erkrankt sind, wird festgestellt:

daß Röntgen-, α-, β- und γ-Strahlen auf der Haut keine Überempfindlichkeitssymptome hervorrufen, wohl aber alle Strahlen des *ultravioletten* Spektralbereiches;

besonders stark sind die durch ultraviolette Strahlen von weniger als 280 $\mu\mu$ Wellenlänge erzeugten Reaktionen;

bei intensiver Einwirkung von ultravioletten Strahlen entstehen zwei eigenartige Reaktionsformen: Erythem *ohne* Inkubation und *Quaddel*bildung ohne Inkubation.



Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. II.
Hydroa vacciniforme.

Von
Hermann Werner Siemens.

(Aus der Universitätshautklinik Breslau [Direktor: Geheimrat *Jadassohn*].)

(Eingegangen am 16. Februar 1922.)

Die Pathogenese der Hydroa vacciniforme hat, seit man die Zusammenhänge dieser „Bullosis actinica" mit dem sensibilisierenden Porphyrin erkannte, viele Autoren beschäftigt. Die Frage nach der Ätiologie dieses Leidens, d. h. nach der Ursache nicht nur der Überempfindlichkeitserscheinungen, sondern dieser Überempfindlichkeit selbst, die Frage also nach der Ursache der „Porphyrindiathese", hat jedoch bisher noch nirgends spezielle Beachtung gefunden. Zur Klärung dieser Frage schien jeder Angriffspunkt zu fehlen, zumal die Mehrzahl der Autoren zu dem Schluß kam, daß auch die sonst als letzte Ursache so vieler Krankheiten in Betracht kommende Erblichkeit bei der Hydroa keine Rolle spielen könne.

„Nicht einmal die Heredität", sagt *Jarisch*, „läßt sich für die besondere Reaktionsfähigkeit der Haut der Betroffenen heranziehen, nachdem fast durchwegs nur ein Glied einer Familie von dem Leiden heimgesucht erscheint." „Eine hereditäre Anlage findet sich nicht vor", schreibt *Wolff* in *Mračeks* Handbuch, *Laffitte* sagt in der Pratique: „Ce n'est pas une maladie familiale", und selbst *Günther*, der die gesamte Literatur besonders eingehend studiert hat, meint noch 1919: „Über Vererbung ist nichts bekannt." Zu gleicher Zeit teilt *Nobl* einen familiären Hydroafall mit (der aber wohl keine Hydroa ist; vgl. unten) und bezeichnet dabei „die partielle Familiarität" der Hydroa als eine Erscheinungsweise dieses Leidens, „die meines Wissens bisher entgangen war". Nur *Bettmann*, der die Hydroa bei zwei Brüdern selbst beobachten konnte, drückt sich vorsichtiger aus, wenn er sagt, über ein familiäres Vorkommen sei „im allgemeinen nichts bekannt".

Trotz dieses Consensus fere omnium existierten aber in der Literatur schon immer Fälle von familiärem Auftreten, und diese haben sich durch einige neuere Beobachtungen, deren eine auch von uns gemacht werden konnte, so vermehrt, daß die Frage nach der Ätiologie der Hydroa nunmehr in einem anderen Lichte erscheint. Bei der enormen Seltenheit des Leidens und der geringen Zahl der veröffentlichten Fälle (*Günther*

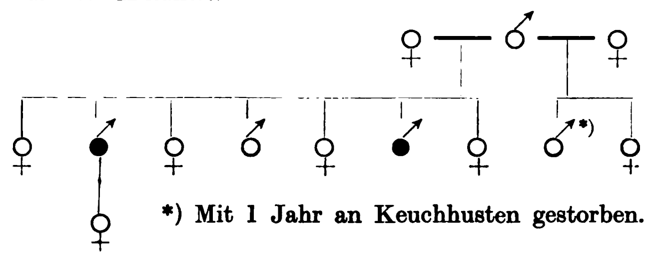


zählt 1919 nur 71 Fälle), kann es nicht gut mehr für einen Zufall gehalten werden, wenn 9 mal, also in gut 10% der Fälle, die Krankheit bei Geschwistern und in einem weiteren bei Elter und Kind beobachtet wurde. *Das familiäre Auftreten der Hydroa bedarf deshalb entschieden einer Erklärung* und zu diesem Zweck einer genauen Untersuchung.

Das Material, das ich in der Literatur auffinden konnte, einschließlich des von mir selbst beobachteten Falles, habe ich in einer Tabelle zusammengestellt (S. 316).

Zu dem eigenen Fall, der von *Martenstein* experimentell untersucht ist und ausführlich publiziert wird (s. vorstehende Arbeit), möchte ich kurz folgendes mitteilen:

Es handelt sich um *zwei Brüder*, die 24 bzw. 32 Jahre alt sind. 6 Geschwister, darunter 2 Stiefgeschwister vom selben Vater, und die nicht nachweislich blutsverwandten Eltern sind gesund (vgl. nachstehenden Stammbaum). Das Leiden besteht seit frühester Kindheit.



*) Mit 1 Jahr an Keuchhusten gestorben.

Befund: Beide Brüder haben zahlreiche Hydroanarben und Pigmentverschiebungen im Gesicht, im Nacken, an den Händen (daselbst auch vereinzelte, kaum stecknadelkopfgroße Epidermiscysten), der jüngere auch an den Füßen (Barfußlaufen!). Bei dem letzteren bestehen zurzeit an Gesicht und Händen auch Erytheme und Blasenbildungen. Nase bei beiden narbig verändert. Hände auffallend klein, Fingergelenke verdickt, in ihrer Beweglichkeit beschränkt; Röntgenbild ohne Befund. *Fingernägel*: besonders an den Daumen und Zeigefingern, an den anderen Fingern teils weniger, teils gar nicht verdickt, mit subungualer Keratose, gelblich verfärbt, teilweise getrübt, mit deutlichen Längs-, weniger deutlichen Querrippen; Koilonychie und seitliche Onycholyse an den Daumen. Zeigefingernägel an der Radialseite von ihrem Bett gelöst, im ganzen schief gestellt, d. h. nicht in der Längsrichtung des Fingers verlaufend, sondern mit ihrem distalen Ende mehr radialwärts stehend. Der ältere Bruder gibt an, daß er infolge von Hydroablasen am Nagelwall und im Nagelbett einzelne Nägel schon mehrmals verloren hat, besonders oft die Zeigefinger- und Daumennägel. *Zehennägel*: sämtlich verdickt, teilweise auch mit subungualen Keratosen, längs- und quergerippt, besonders an den Großzehen koilonychotisch, getrübt und teilweise abgelöst. Urin: Porphyrin +; Leber: Galaktoseprobe neg. (auf 40 g nur Spuren).

Wie die Tabelle zeigt, sind also bereits 10 Fälle von familiärem Auftreten der Hydroa beobachtet.

Bei einem weiteren Fall, der aus dem Jahre 1889 von *Unna* stammt, und der drei Brüder und einen Halbbruder betrifft, ist die Diagnose nicht sicher. Der Fall ist als „eine neue Form der Duhringschen Krankheit" beschrieben; ich halte es aber trotzdem für möglich, daß es sich um eine Hydroa handelt, zumal



Tabelle.

Nr.	Autor	Jahr der Publikation	Behaftete	Gesunde Geschwister	Eltern	Nägel	Bemerkungen
1	*Anderson*	1898	2 Brüder.	—	—	Wahrscheinlich verändert, Daumen onycholytisch.	—
2	*Arzt und Hausmann*	1920	2 Brüder.	8 gesunde Geschwister.	Eltern gesund, blutsverw. (Geschwisterkinder).	Ausgesprochene Onycholyse.	Entwicklungsstörungen am Skelett und anomale Behaarung.
3	*Bettmann*	1918	2 Brüder.	—	—	—	—
4	*Bettmann*	1921	3 Geschwister.	—	—	—	Heilung mit Keloidbildung.
5	*Groß*	1910	1 Bruder u. angeblich 2 Geschwister.	—	—	Die Fingerendphalangen zeig. auch röntgenologisch nachweisbare konsumptive Knochenveränderungen.	—
6	*Grosmann*	1909	3 Geschwist.	—	—	—	—
7	*Lewitus*	1914	1 Bruder u. 2 Geschwister.	3 gesunde Geschwister.	—	Endphalangen der Finger zum Teil verstümmelt.	Bei d. Bruder sind Conjunctiven u. Scleren beteiligt.
8	*Radaëli*	1911	Vater und Sohn.	—	—	—	Beim Sohn Lebervergrößerung.
9	*White*	1898	2 Brüder u. 1 Schwester.	5 gesunde Geschwister.	Eltern gesund. Über Konsanguinität nichts angegeben.	Entstellung der Fingerendphalangen. Über die Nägel keine Angaben.	—
10	*Eigener Fall*	1922	2 Brüder.	3 gesunde Schwestern, 1 gesunder Bruder, 1 gesunde Halbschwester, 1 einjährig verstorbener Halbbruder.	Eltern gesund, nicht nachweislich blutsverwandt.	Onycholytisch, hyperkeratotisch, koilonychotisch.	—

Unna gleichzeitig einen anderen Fall beschrieb, bei dem die Diagnose Hydroa ebenfalls möglich ist, trotzdem der Zusammenhang mit der Sonnenbestrahlung damals noch übersehen wurde: 12jähriger Knabe mit erythemato-bullösem Ausschlag seit Geburt an Gesicht, Brust und Handrücken, früher auch am Körper; vorzugsweise im Sommer. Familie o. B. Die Fälle sind von *Unna* selbst als „Hydroa puerorum" bezeichnet. Von den drei Brüdern heißt es, daß der erythemato-bullöse Ausschlag in den allerersten Jahren begonnen, bzw. vom 6. bis 15. Lebensjahre bestanden habe, daß er teils mit, teils ohne Narbenbildung heilte, und daß er beim dritten Bruder besonders Arme und Beine befallen habe. Sonst ist über die Lokalisation nichts angegeben. Bei dem Halbbruder bestand der Ausschlag vom 3. Lebensjahr an; er trat in Schüben mit Allgemeinstörung auf. Nähere Angaben über Lokalisation, Narbenbildung, Auftreten im Sommer fehlen. Trotzdem also der Fall als ungeklärt bezeichnet werden muß, hat die Annahme, daß *Unnas* Hydroa puerorum in dem einen Fall eine familiäre Hydroa aestiv. ist, manches für sich. — Klarer liegen die Verhältnisse bei den „Two cases of Xeroderma pigmentosum" von *Jamieson*, die oft als Beispiel für familiäres Auftreten der Hydroa ins Feld geführt werden. In der Tat handelt es sich bei diesen Fällen, wenigstens bei dem zweiten, mit Sicherheit um eine Hydroa vacciniforme, die beiden von *Jamieson* demonstrierten Patienten sind aber gar keine Brüder, sie entstammen verschiedenen Familien, und der erste Patient hat 9, der andere 10 gesunde Geschwister. Der Fall *Jamieson* scheidet also für unsere Betrachtung aus.

Unter den 10 familiären Hydroafällen, die unsere Tabelle aufweist, finden wir 9 mal Auftreten bei Geschwistern; nur einmal ist das Leiden in zwei hintereinander folgenden Generationen beobachtet. Wegen dieser Häufung der Hydroa unter Geschwistern drängt sich ohne weiteres der Verdacht auf, daß es sich hier um eine *recessive Erbkrankheit* handeln könne; ich habe diesen Gedanken auch schon in einer früheren Arbeit kurz ausgesprochen. Diese Vermutung wird gestützt durch die Tatsache, daß in dem einen Fall Vetternschaft der Eltern vorlag. Freilich müßte man bei einer Krankheit, die bereits über 70 mal beobachtet ist, und die so selten ist wie die Hydroa, elterliche Blutsverwandtschaft sehr viel häufiger antreffen, falls es sich wirklich um ein recessives Erbleiden handelt. Es ist aber sehr wohl möglich, daß die elterliche Konsanguinität nur deshalb nicht häufiger notiert worden ist, weil nicht nach ihr gefragt wurde. Daß elterliche Blutsverwandtschaft *nicht* bestand, ist außer in dem Falle *Günthers*, in dem eigenen und einem schon früher von mir erwähnten Münchener Fall meines Wissens nie konstatiert worden. Gerade bei der Hydroa ist es begreiflich, wenn dieses Moment bisher unberücksichtigt blieb, weil, wie wir gesehen haben, die erbliche Natur dieses Leidens von den Autoren gewöhnlich ja überhaupt nicht in Betracht gezogen wurde. Aber auch bei anderen Leiden, die sich durch Häufung unter Geschwistern auszeichnen, und die man folglich für recessive Erbkrankheiten ansprechen möchte, fällt auf, daß Blutsverwandtschaft der Eltern nur in einem mäßigen Prozentsatz der Fälle konstatiert wurde (z. B. Epidermolysis bullosa dystrophica). Ich habe auf diese sonderbare Erscheinung schon früher ausführlich hingewiesen und bei Besprechung der Ätiologie der Ectopia lentis et pu-



pillae darauf aufmerksam gemacht, daß die Annahme, es handle sich hier lediglich um Mängel in der Beobachtung, wohl gerechtfertigt ist; denn wäre die elterliche Blutsverwandtschaft bei diesen Leiden tatsächlich so selten, wie es scheinen möchte, so würde uns die Art ihres Auftretens vor ein ganz neues und rätselhaftes Problem stellen, weil für eine so ausgesprochene Häufung von Geschwistererkrankungen (im Gegensatz zu Erkrankungen aufeinander folgender Generationen) eine andere plausible Erklärungsweise als die recessiver Erblichkeit bis jetzt nicht bekannt ist. Übrigens sprechen theoretische Gründe dafür, daß recessive Krankheiten durchaus nicht selten, ja, daß sie sogar häufiger als dominante sein müßten.

Trotzdem bei der Hydroa bisher nur einmal Blutsverwandtschaft der Eltern konstatiert worden ist, erscheint also die Annahme recessiver Erblichkeit bei dem bis jetzt vorliegenden Material erlaubt. Dieser Annahme scheinen aber zwei andere Punkte entgegenzustehen, die nicht unberücksichtigt bleiben dürfen: die Seltenheit der familiären Fälle überhaupt im Verhältnis zu den solitären (galt doch die Krankheit bis heute als ein *nicht* familiär auftretendes Leiden!) und die eigentümliche, starke Bevorzugung des männlichen Geschlechts.

Auf den zweiten Punkt möchte ich zuerst eingehen. Die stärkere Disposition der Knaben zur Hydroa ist schon lange bekannt (*Rosenthal*, *Laffitte*), wenn sie auch von einzelnen Autoren gelegentlich bestritten wurde (z. B. *Wolff*). Nach *Günther*s sorgfältiger Zusammenstellung befanden sich unter den bis 1919 bekannt gewordenen Hydroafällen 57 ♂ : 33 ♀, also 63% Männer. Das ist bei diesen kleinen Zahlen kein besonders eindrucksvolles Überwiegen des männlichen Geschlechts. Sehen wir aber unsere familiären Hydroafälle durch, so finden wir unter ihnen 12 ♂ : 1 ♀ (und 10 Geschwister unbekannten Geschlechts) und bei Einbeziehung der Fälle *Radaëlis* 14 ♂ : 1 ♀. Das ist immerhin ein auffallender Befund, selbst bei so kleinen Zahlen! Mit der einfachen Annahme recessiver Erblichkeit kommen wir da wohl kaum mehr aus.

Offenbar liegt hier eine Geschlechtsabhängigkeit vor. Um Geschlechts*gebundenheit* kann es sich nicht handeln: Die dominant-geschlechtsgebundenen Krankheiten bevorzugen das weibliche Geschlecht, die recessiv-geschlechtsgebundenen zeigen ein familiäres Auftreten ganz anderer Art (vgl. meine diesbezügliche Abhandlung). Es muß also eine Geschlechts*begrenzung* vorliegen. Geschlechtsbegrenzte Vererbung wurde bisher nur bei dominanten Krankheiten beobachtet (freilich auch hier noch nicht mit einer jeden Zweifel ausschließenden Sicherheit). Daß bei recessiven Leiden Ähnliches vorkomme, wurde von mir schon in meiner „Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie" als Hypothese ausgesprochen. Die Geschlechtsbegrenzung bei recessiven Leiden würde sich jedoch von der dominant-geschlechts-



begrenzten Krankheitsvererbung in einem prinzipiellen Punkte unterscheiden: Bei den dominanten Leiden handelt es sich — in der Regel — um die Manifestationsbeeinflussung einer *heterozygoten* Krankheitsanlage durch die Geschlechtsanlage, bei recessiven Leiden dagegen muß der Geschlechtsanlage die Kraft supponiert werden, selbst ein *homozygot* vorhandenes Krankheitsanlagenpaar an der Entfaltung zu hindern. Daß das grundsätzlich möglich ist, wird aber wohl kaum auf Bedenken stoßen; können doch auch die *Außen*faktoren homozygot vorhandene Krankheitsanlagen in ihrer Manifestation entscheidend beeinflussen, was aus der experimentellen Vererbungslehre durch viele Beispiele bekannt ist.

Man kann also sehr wohl die Annahme machen, daß bei der Hydroa eine *recessiv-geschlechtsbegrenzte Vererbung* vorliegt, bei der die Geschlechtsanlage, falls sie in homozygoter Form vorhanden ist, die homozygote Krankheitsanlage an ihrer Manifestation zu hindern vermag. Diese Annahme würde nicht nur das starke Überwiegen der Knaben unter den Behafteten erklären, sondern auch gleichzeitig die Seltenheit des familiären Auftretens überhaupt. Denn wenn sich ein recessives Leiden bei Weibern trotz vorhandener Homozygotie nicht äußert, so muß familiäres Auftreten natürlich noch um das Doppelte seltener gefunden werden, als es bei recessiven Krankheiten an sich schon der Fall ist.

Bei der Hydroa würde die Geschlechtsbegrenzung allerdings wahrscheinlich keine totale, sondern nur eine partielle sein, d. h. die Geschlechtsanlage würde (je nach den gerade vorhandenen Außenfaktoren und je nach den übrigen gegebenen Erbanlagen) *nur bei einem Teil* der Weiber die Entfaltung der Krankheitsanlage hindern können. Jedenfalls spricht hierfür die von *White* beschriebene Familie, in der auch ein Mädchen befallen war. Ein Grund, diese klinisch oder ätiologisch abseits zu stellen, liegt wohl nicht vor[1]).

Einer besonderen Besprechung bedarf noch der Fall von *Radaëli*, weil hier Personen befallen wurden, die zwei aufeinanderfolgenden Generationen angehören. Das wird bei recessiven Krankheiten nur ausnahmsweise beobachtet (vgl. den Epidermolysis dystrophica-Fall *Sakaguchis* in meiner „Einführung“ S. 141). Eine solche Ausnahme könnte hier vorliegen. Außerdem aber muß man daran denken, daß uns das eingehendere Studium der Krankheitsvererbung gelehrt hat, wie häufig, ja wie fast regelmäßig bei erblichen Krankheiten Formen mit verschiedenen Vererbungsmodi nebeneinander vorkommen. Ich

[1]) Übrigens läßt sich auch bei der Epidermolysis bullosa dystrophica ein scheinbares Überwiegen der Knaben feststellen. Zählt man in der Tabelle *Sakaguchis* das Geschlecht bei den in Geschwisterschaften gehäuften Fällen aus, so erhält man 26 ♂ : 17 ♀ (4 unbekannten Geschlechts). Der Unterschied ist hier freilich viel geringer und kann daher wohl auf Zufälligkeiten beruhen.



habe auf diese Erscheinung, die meines Erachtens prinzipiell von größtem Interesse ist, schon mehrfach ausdrücklich hingewiesen. Es hat deshalb, wie ich glaube, durchaus nichts Gezwungenes, wenn man auch die Möglichkeit in Betracht zieht, daß *Radaëlis* Fall ätiologisch von den übrigen abweicht, zumal er auch klinische Besonderheiten darbietet: Beim Vater entstand das Leiden erst im 29. Lebensjahr, beim Sohn bestand seltsamerweise eine Lebervergrößerung, ein Umstand, der an den Fall von „Hautgangrän" denken läßt, den *Königstein* und *Heß* publiziert haben. Bei diesem war gleichfalls die Leber und die Milz vergrößert, die WaR. positiv, und auf Hg-Behandlung trat Besserung ein. Es erscheint also nicht völlig ausgeschlossen, daß das Symptomenbild der Hydroa auch auf dem Boden einer luetischen Infektion (etwa als Folge einer Leberstörung) entstehen kann. Im Falle *Radaëlis* scheint die WaR. beim Sohne nicht angestellt worden zu sein, beim Vater war sie negativ. Daß das Syndrom der Hydroa auf verschiedener ätiologischer Grundlage entstehen kann, wurde auch schon von anderen Autoren in Erwägung gezogen, so besonders von *Groß*, der annahm, daß die aktinische Blasenbildung nicht nur durch Porphyrin, sondern vielleicht auch durch andere, unbekannte, möglicherweise selbst durch nichtfluorescierende Stoffe verursacht werden könne.

Interessant ist, daß Vererbung durch zwei Generationen auch bei einem Leiden beobachtet wurde, das der Hydroa wegen der auslösenden Ursache nahesteht, nämlich bei dem Eczema solare. Klinisch könnte man daran denken, die Hydroa gleichsam als den höchsten Grad dieses Ekzems aufzufassen, ätiologisch scheinen beide verschieden zu sein. Eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts ist mir beim Eczema solare nicht bekannt geworden. *Einis* konnte angeblich Erblichkeit nachweisen (zit. nach *Günther*). *Nobl* beobachtete das Leiden (Erytheme und Papeln) bei einer Mutter und bei ihren drei Kindern (2 ♀ und 1 ♂). Sollten das Eczema solare und die Hydroa wirklich in ätiologischer Beziehung verschieden sein, so wären bei Erblichkeitsuntersuchungen Verwechslungen leicht möglich; denn klinisch können beide Leiden gelegentlich schwer unterscheidbar sein. Auch hieran muß man also bei einem Falle wie dem *Radaëlis* denken.

Erinnert sei schließlich an die Tatsache, daß es ein Leiden gibt, das gleichfalls auf einer Lichtüberempfindlichkeit der Haut beruht, und bei dem das Vorliegen recessiver Erblichkeit als gesichert gelten darf: das Xeroderma pigmentosum. Von Geschlechtsbegrenzung ist bei diesem Leiden allerdings nichts bekannt.

Die bis jetzt über das familiäre Auftreten der Hydroa beobachteten Tatsachen erlauben also die Annahme, daß dieses Leiden sich recessiv-geschlechtsbegrenzt, und zwar mit partieller, aber ausgesprochener Begrenzung auf das männliche Geschlecht vererbt. Das Material, auf das

sich dieser Schluß stützt, ist freilich, entsprechend der Seltenheit des Leidens, klein; das aber wird uns nicht hindern, uns über das sonderbare familiäre Auftreten der Hydroa Gedanken zu machen. Zum mindesten wird daraus die Anregung erwachsen, in Zukunft bei Fällen von Hydroa die Erblichkeitsverhältnisse und die Blutsverwandtschaft der Eltern besser als bisher zu berücksichtigen. Wir dürfen deshalb hoffen, daß das für das Studium der Hydroaätiologie verwertbare Material sich bald vermehren wird. Diese neuen Beobachtungen könnten den von uns über die Erblichkeit der Hydroa aufgestellten Satz vor allem in zwei Richtungen modifizieren: 1. Es könnte sich herausstellen, daß die Blutsverwandtschaft der Eltern, auch wenn man nach ihr fahndet, gegenüber den normalen Verhältnissen nicht vermehrt ist; dann wäre recessive Erblichkeit ausgeschlossen. 2. Es könnte sich zeigen, daß die Zahl der Fälle, in denen aufeinanderfolgende Generationen befallen werden (vgl. *Radaëli*), wächst; dann würde man einen unregelmäßig dominanten bzw. komplizierten (polyiden) Vererbungsmodus in Betracht ziehen müssen. Schließlich könnte sich, so unwahrscheinlich das auch sein mag, die Bevorzugung des männlichen Geschlechts in dem bis jetzt vorliegenden Material als ein Zufall erweisen oder als eine Folge des Umstandes, daß Männer dem schädigenden Einfluß des Lichtes mehr ausgesetzt sind und durch die Folgen dieses Übels eher in ihrem Berufe beeinträchtigt und folglich häufiger zum Arzt geführt werden; dann würde die jetzt zu konstatierende Geschlechtsbegrenzung sich als eine nur scheinbare erweisen.

Zum Schlusse muß ich noch auf eine Erscheinung eingehen, die im Zusammenhange mit der Erblichkeit ein besonderes Interesse hat: das ist die *Beteiligung der Nägel* am Krankheitsprozeß. Bis vor kurzem waren Nagelveränderungen bei Hydroa meines Wissens nicht beschrieben; auch *Heller* erwähnt 1900 und 1909 noch nichts davon. Um so auffälliger ist es, daß gerade unter den familiären Hydroafällen Nagelstörungen mehrfach gefunden wurden. Unter den 9 Fällen unserer Tabelle finden sich zweimal ausgesprochene Nagelveränderungen angegeben (*Arzt* und *Hausmann*, eigener Fall), die vor allem in Onycholyse und Hyperkeratose bestehen. Im Fall von *Anderson* ist zwar über die Nägel nichts gesagt; die Photographie läßt es aber meines Erachtens nicht zweifelhaft erscheinen, daß eine Onycholyse wenigstens des Daumennagels vorgelegen hat. Bei *Groß*, *Lewitus* und *White* ist von Verstümmelung bzw. Entstellung der Fingerendphalangen die Rede; wenn auch über die Nägel im besonderen nichts angegeben ist, so macht es dieser Befund doch recht wahrscheinlich, daß sie auch mit in Mitleidenschaft gezogen waren. Auch bei mehreren nicht nachweislich familiären Fällen fand ich Ähnliches. Eine Moulage der Breslauer Sammlung zeigt einen Knabenfuß („Narben nach Hydroa vaccini-



forme", Moul. Nr. 738), bei dem die Nägel auffallend verdickt sind, anscheinend auch zum Teil subunguale Keratosen erkennen lassen und starke unregelmäßige Querfurchen haben. In einem Fall *Günthers* bestand narbige Zerstörung der Haut der Finger und Rarefizierung des Fingerskeletts[1]), in einem Fall von *Linser* ein sklerodaktylieartiger Zustand mit Gelenkankylosen, in *Vollmers* Fall Verstümmelungen der Fingerenden; bei solchen Befunden wird man eine völlige Integrität der Nägel wohl kaum annehmen dürfen. In einem Fall von *Arzt* schließlich wurde beobachtet, daß die Nagelplatte mehrerer Finger mißbildet, an einzelnen Fingern mächtig verdickt war; dieser Fall ist allerdings diagnostisch nicht als Hydroa sichergestellt.

Den Nagelveränderungen kommt deshalb ein besonderes Interesse zu, weil sich nicht ausschließen läßt, daß zwischen ihnen und dem recessiven Erbgang Beziehungen bestehen, ähnlich wie das bei der dystrophischen Epidermolysis bullosa zum Teil wahrscheinlich der Fall ist. Es wäre zwar eine ganz plausible Annahme, daß die Fälle mit Nagelveränderungen einfach die schwersten Fälle von Hydroa sind; es bleibt aber doch auffällig, daß die wenigen *sicheren* Onychodystrophien sich gerade unter den familiären Fällen befinden. Zudem zeigt das Beispiel der Epidermolysis, daß die Beteiligung der Nägel durchaus nicht immer bloß ein Zeichen der „Schwere" des Krankheitsprozesses ist, sondern daß zwischen den onychodystrophischen und den nicht dystrophischen Fällen weitgehende ätiologische Unterschiede bestehen können.

Die Art, in der (nach dem bis jetzt vorliegenden Beobachtungsmaterial) die Hydroa vacciniforme familiär auftritt, ist also höchst sonderbar, ja, sie ist geradezu ein Unikum in der Vererbungspathologie. Das Rätsel, das sie aufgibt, zu lösen, vermag ich nicht. Wohl aber hoffe ich, eine Möglichkeit gezeigt zu haben, wie man dieses sonderbare Phänomen auf relativ einfache Weise verstehen kann. Ob diese Möglichkeit das Richtige trifft, weiß heute noch kein Mensch. Selbst aber wenn sie sich auf Grund neuer Beobachtungen später als unzutreffend erweisen sollte, wird sie doch dazu beitragen, die Aufmerksamkeit auf eine bisher unbeachtet gebliebene, aber prinzipiell hochinteressante Erscheinung zu lenken; sie wird folglich dazu beitragen, daß sie bald durch neue Unterlagen bestätigt oder durch eine bessere Hypothese ersetzt werden kann; und sie wird deshalb, wie ich glaube, zum mindesten einen heuristischen Wert haben.

Ergebnisse.

1. Die Hydroa tritt viel häufiger familiär auf, als man bisher annahm, nämlich nach dem bis jetzt vorliegenden Beobachtungsmaterial in etwa 10% aller publizierten Fälle.

[1]) Von den Nägeln heißt es nur, daß sie „atrophisch, am 2. rechten und 5. linken Finger fast ganz geschwunden" waren.



2. Das familiäre Auftreten bezieht sich — von einer Ausnahme abgesehen — nach den bis jetzt bekannt gewordenen Tatsachen ausschließlich auf das Vorkommen bei Geschwistern. Das männliche Geschlecht ist etwa im Verhältnis 10 : 1 bevorzugt.

3. Diese sehr eigentümliche, sonst meines Wissens nirgends beobachtete Art familiären Auftretens ließe sich einheitlich und in relativ einfacher Weise verstehen, wenn man die Annahme machen will, daß die Hydroa vacciniforme eine recessiv-geschlechtsbegrenzte Erbkrankheit ist.

4. Es würde sich um eine sehr ausgesprochene, aber nicht totale Begrenzung auf das männliche Geschlecht handeln.

5. Möglicherweise würde diese ätiologische Erklärung aber nicht auf alle Hydroafälle zutreffen.

6. Sollten (bei der geringen Zahl der bis jetzt bekannten Fälle) spätere Beobachtungen zu anderen Unterlagen führen, so wird die Annahme einer recessiv-geschlechtsbegrenzten Vererbung doch dazu beigetragen haben, den Vererbungsverhältnissen bei der Hydroa eine größere Aufmerksamkeit zu schenken und damit die ätiologische Forschung bei diesem Leiden anzuregen.

7. Bemerkenswert ist, daß mehrere der familiären Hydroafälle mit Nagelveränderungen verbunden sind; auch dieser Punkt bedarf in Zukunft erhöhter Beachtung, um die Frage nach einem eventuellen Zusammenhang zwischen Erblichkeit und Nageldystrophien ihrer Beantwortung näher zu führen.

Literatur.

A. Fälle von familiärer Hydroa vacciniforme.

Anderson, Hydroa aestivale in two brothers, complicated with the presence of haematoporphyrin in the urine. Brit. journ. of dermatol. **10**, 1. 1898. — *Arzt* und *Hausmann*, Zur Kenntnis der Hydroa. Strahlentherapie **11**, 444. 1920. — *Bettmann*, Hydroa vacciniforme, in Rieckes Lehrbuch, S. 202. 1918. — *Bettmann*, Hydroa (Dem.). Med. Klinik 1921, S. 641. — *Groß*, Hydroa vacciniforme. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **105**, 266. 1910. — *Grosmann*, Hydroa vacciniformis familiaris Bazin. La Pédiatrie en Turquie 1909, Nr. 2. Zit. nach Ref.: Zentralbl. f. Dermatol. **12**, 306. 1909. — *Lewitus*, Augenaffektion bei Hydroa aestivalis vacciniformis. (Dem.). Zentralbl. f. d. ges. Ophthalmologie **2**, 104. 1914. — *Radaëli*, Contributo alla conoszenza dell'hydroa vaccin. di Bazin. Giorn. ital. malatt. vener. e. d. pelle **46**, 93. 1911 (nach *Günther*). — *White*, Hydroa vacciniforme? Journ. of cut. and ven. diseases **16**, 514. 1898.

B. Andere Fälle und Allgemeines.

Arzt, Hydroa? (Dem.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **137**, 89. 1921. — *Einis*, Über eine Varietät der Sommerprurigo (Prurigo aestivalis). Wratsch. Gaz. **10**. Ref.: Dermatol. Wochenschr. **51**, 237. 1910. — *Günther*, Die Hämatoporphyrie. Dtsch. Archiv f. klin. Med. **105**, 89. 1911. — *Günther*, Die klinischen Symptome



der Lichtüberempfindlichkeit. Dermatol. Wochenschr. **68**, 177. 1919. — *Heller*, Die Krankheiten der Nägel. Berlin 1900. — *Heller*, Nagelkrankheiten; in Mračeks Handbuch IV, 2. Hälfte, S. 538. 1909. — *Jamieson*, Two cases of Xeroderma pigmentosum. (Dem.) The Lancet 1888, II, S. 323. — *Jarisch*, Hydroa vacciniforme. Lehrbuch der Hautkrankheiten 1908, S. 290. — *Königstein* und *Heß*, Zur Klinik und Ätiologie einer bisher nicht beobachteten Form von Hautgangrän. Dermatol. Zeitschr. **17**, 911. 1910. — *Laffitte*, Hydroa vacciniforme, in La Pratique dermatologique **2**, 825. 1901. — *Linser*, Über den Zusammenhang zwischen Hydroa aestivale und Hämatoporphyrinurie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **79**, 251. 1906. — *Nobl*, Zur Kenntnis solarer Lichtschädigungen der Haut. Wien. med. Wochenschr. 1919, S. 382. — *Rosenthal*, 5. Kongreß der Deutschen Dermatol. Gesellschaft S. **44**. — *Siemens*, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. Springer, Berlin 1921. — *Siemens*, Über die Ätiologie der Ectopia lentis et pupillae, nebst einigen allgemeinen Bemerkungen über Vererbung bei Augenleiden. Arch. f. Ophthalmol. **103**, 359. 1920. — *Siemens*, Über Vorkommen und Bedeutung der gehäuften Blutsverwandtschaft der Eltern bei den Dermatosen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **132**, 206. 1921. — *Siemens*, Zur Klinik, Histologie und Ätiologie der sog. Epidermolysis bullosa traumatica (Bullosis mechanica) usw. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**, 454. 1921. — *Siemens*, Über recessiv-geschlechtsgebundene Vererbung bei Hautkrankheiten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**, 69. 1921. — *Unna*, Über die Duhringsche Krankheit und eine neue Form derselben. Dermatol. Wochenschr. **9**, 97. 1889. — *Vollmer*, Hereditäre Syphilis mit Hämatoporphyrinurie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **65**, 221. 1903. — *Wolff*, Hydroa vacciniforme, in Mračeks Handbuch der Hautkrankheiten **1**, 611. 1902.



(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. *Rille*].)

Infraclaviculardrüsen bei Syphilitischen.

Von
Dr. med. et phil. **F. W. Oelze,**
Assistent.

(Eingegangen am 16. Februar 1922.)

In meinen „Untersuchungsmethoden"[1]) hatte ich darauf hingewiesen, daß in dem Leipziger Luesmateriale nicht selten in der Gegend der Clavicula vergrößerte Drüsen auftreten. Oberhalb der Clavicula und um so mehr, je weiter der palpierende Finger hinauffährt, werden bei Luischen, besonders bei solchen, welche im Gesichts- und Mundbereiche Erscheinungen aufweisen, meistens eine größere Zahl indurierter, indolenter Drüsen festzustellen sein. Vergrößerte Drüsen in dieser Region sind auch bei den verschiedensten nichtspezifischen Prozessen zu finden. Dagegen sucht man *unterhalb* der Clavicula, von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen, wohl immer vergeblich nach charakteristischen Drüsen, es sei denn, daß das Untersuchungsobjekt mit Lues, und besonders Lues II, behaftet wäre.

Die Infraclaviculardrüsen haben meist eine besonders bemerkenswerte Eigenschaft, nämlich die große Verschieblichkeit. Sie liegen gleichsam in eine Nische eingebettet unterhalb der Clavicula, entweder direkt unter dem Knochen oder durch eine gewisse Strecke (etwa 1 cm) vom Knochen entfernt. Die Gestalt der Drüsen ist meist kreisrund oder wenigstens kreisähnlich, ein wenig in die Länge gezogen; die Drüsen sind nicht kugelig, sondern mehr mandelartig, also flach gestaltet. Eine exstirpierte Drüse hatte z. B. 1,1 cm Länge, 1 cm Breite und nur 4 mm Durchmesser. Die Drüsen sind ausgesprochen indolent. Sehr gut kann man dies bei der erwähnten charakteristischen Verschiebung beurteilen. Sucht man mit den Fingerspitzen die Gegend unterhalb der Clavicula der Länge nach ab, so stößt man, besonders wenn man versucht, unter den Knochen zu gelangen, evtl. auf eine runde, harte Drüse. Sehr leicht kann man diese verschieben, in den meisten Fällen bis auf den Knochen hinauf. Auf diesem, unter der

[1]) Untersuchungsmethoden und Diagnose der Erreger der Geschlechtskrankheiten. J. F. Lehmann, München 1921.



gespannten Haut liegend, wird die Drüse dem Auge auch gut sichtbar, sie zeichnet sich deutlich durch die Haut hindurch ab, während sie in ihrer normalen Lage nicht oder jedenfalls nur äußerst wenig sichtbar zu sein pflegt. Nicht nur in der vertikalen, sondern auch in horizontaler Richtung kann die Drüse bewegt werden, auf das Schlüsselbein hinaufgebracht, kann man ihre Lage auch nach Sternum oder Armgelenk zu weitgehend verändern. Setzt spezifische Behandlung ein, so kann man einen prompten Rückgang der Drüsengröße nicht verkennen. Nach Abschluß der Behandlung sind diese Drüsen meist überhaupt nicht mehr zu tasten, während z. B. vorher starke Scleradenit. ing. noch deutlich vorhanden sein kann.

Den Spirochätengehalt dieser Drüsen habe ich in 8 Fällen geprüft, ich konnte 5 mal ein positives Resultat erheben. Teilweise waren die Drüsen so klein, daß sie schlecht zu punktieren waren. War die Punktion gut gelungen, d. h. erfüllten zahlreiche Lymphocyten, wenig Erythrocyten das Gesichtsfeld, so war der Spirochätennachweis ohne allzu langes Suchen zu erbringen. Verglichen mit Inguinaldrüsen, lieferten die Infraclaviculardrüsen (ebenso wie Cubitaldrüsen) ein recht reines Sekret. Offenbar deshalb, weil diese kleineren Drüsen auch nur kleine versorgende Blutgefäße besitzen. Ist die Infraclaviculardrüse einigermaßen groß, so ist die Punktion bei der auf das Schlüsselbein geschobenen und fixierten Drüse sehr leicht und genau auszuführen. Die Nadel wurde in die Rindenschicht flach eingeführt.

Leider befand sich unter dem Material kein Fall von Primäraffekt der oberen Thoraxhälfte. In Fällen dieser Art dürften wohl auch die Infraclaviculardrüsen induriert sein. *Fournier* sprach von dem vierfachen Bubo des P. A. der mittleren Rumpfgegend. Unter Berücksichtigung der Infraclaviculardrüsen könnte man vielleicht von einem sechsfachen sprechen, bei Paramamillardrüsen von einem achtfachen. Paramamillardrüsen sind allerdings unter den Leipziger Patienten außerordentlich selten, ich habe sie in der untersuchten Serie nur ein einziges Mal deutlich vorgefunden. Bekanntlich zeigen Neger eine ganz besondere Neigung zur Scleradenitis luetica, offenbar würden bei Schwarzen auch Infraclaviculardrüsen reichlich zu konstatieren sein.

Einmal auf diese Drüsen aufmerksam geworden, habe ich das Material der Männerabteilung für Geschlechtskranke am Krankenhaus St. Jakob fortlaufend auf Infraclaviculardrüsen hin untersucht. In der Zeit vom 18. Nov. 1919 bis zum 6. Sept. 1921 wurden 1643 Kranke behandelt. Von diesen litten an Lues 535, an Tripper 708, an weichem Schanker 295 und an anderen Krankheiten (Paraphimosis, Balanitis, Angina Plaut-Vincenti, Ekzem, Ikterus, spitzen Kondylomen, Herpes, Scabies, Gangrän, Striktur, Hernie, Elephantiasis, Phthirii, Carcinom) 105. Unter aller diesen Fällen fanden sich 26 mal Infraclaviculardrüsen



bei Luischen und 4 mal Infraclaviculardrüsen bei Nichtluischen. In allen Syphilisfällen wurden im Primäraffekt Spir. pallidae nachgewiesen. WaR. wurde jede Woche geprüft. Die Behandlung erfolgte mit Neosalvarsan-Cyarsal-Mischspritzen.

Da die Krankengeschichten der Syphilitischen nichts besonders Bemerkenswertes enthalten, gebe ich mit Rücksicht auf die Raumersparnis nur die der *Nicht-Luischen* wieder.

1. G. G., 21 Jahre. Urethritis gon. Epididymit. sin. Scleradenit. ing., cubital. dupl. In der rechten Infraclaviculargrube eine bohnengroße, leicht verschiebliche Drüse. WaR. —.

2. M. H., 18 Jahre. Urethrit. gon. Epididymit. sin. Scleradenit. ing., cubital. dupl. In der linken Infraclaviculargrube eine bohnengroße, in der rechten eine erbsengroße, leicht verschiebliche Drüse. WaR. —.

3. A. L., 19 Jahre. Bubo ing. sin. Scleradenit. ing dextr., cubital. dupl. Unterhalb der Mitte der rechten Clavicula eine fast bohnengroße, leicht bewegliche Drüse. WaR. —.

4. E. D., 21 Jahre. Condylom. acuminat. ad penem. Scleradenit. ing. dupl. In der linken Infraclaviculargrube eine gut erbsengroße, indolente, harte, leicht verschiebliche Drüse.

Im ganzen wurden Claviculardrüsen bei Lues I 5 mal gefunden, und zwar in 2 Fällen oberhalb und unterhalb jeder Clavicula je eine Drüse, in 2 Fällen unterhalb einer Clavicula eine Drüse (einmal rechts und einmal links) und in einem Falle unterhalb der linken Clavicula zwei Drüsen.

Bei Lues I und II wurde 7 mal Drüsenbefund konstatiert. Bei diesen Fällen überwiegt die linke Seite des Körpers. Nur in 2 Fällen unter der rechten Clavicula eine Drüse und in diesen beiden Fällen auch links unter der Clavicula eine Drüse. In 4 Fällen unter dem linken Schlüsselbeine je eine Drüse und in einem Falle unter und über der linken Clavicula je eine Drüse.

Bei Lues II traten 11 mal Cubitaldrüsen auf. Die Körperhälften weisen keine besondere Verschiedenheit im Befallensein auf. Allein unter der rechten Clavicula fanden sich viermal je eine Drüse, allein unter der linken Clavicula zweimal eine und einmal zwei Drüsen. Auf beiden Seiten traten 4 mal Drüsen auf, und zwar unter jeder Clavicula je eine und in einem Falle unter der rechten Clavicula zwei Drüsen. Das Überwiegen der linken Körperhälfte bei Lues I und Lues I und II ist bei Lues II aufgehoben, offenbar hat die Generalisierung des Virus die lokale Differenz beseitigt. Für diese vorübergehende Bevorzugung der linken Körperseite ließen sich verschiedene Vermutungen aufstellen; schlüssige Folgerungen erscheinen mir jedoch mangels zureichender Begründung untunlich.

Bei Lues latens fanden wir gleichfalls in 3 Fällen gleichmäßige Verteilung, je einmal unter der rechten und linken Clavicula eine Drüse und einmal unter beiden Claviculae je eine Drüse.



Bei den 4 Fällen von Infraclaviculardrüsen bei *Nichtluischen* handelt es sich zweimal um eine Drüse unter der rechten Clavicula, einmal um eine Drüse unter der linken Clavicula und einmal um je eine Drüse unter jeder Clavicula. Die Verteilung ist also gleichfalls ziemlich gleichmäßig. Wie es bei Nichtluischen zu dieser Drüsenschwellung kommt, ist nicht klar zu entscheiden. Es ist möglich, aber durchaus unwahrscheinlich, daß nicht nachweisbare spezifische Erkrankung vorgelegen hat. Andererseits wird ja auch durch die verschiedensten nichtspezifischen Prozesse Scleradenitis hervorgerufen. Solche in der Inguinal- und Cubitalregion war auch bei diesen Fällen nachweisbar. Ein Befund von derben, verschieblichen, indolenten Infraclaviculardrüsen spricht also nur insoweit für Lues, als aus Drüsenpalpierung überhaupt auf Syphilis zu schließen ist. Immerhin ist prozentualiter betrachtet das Vorkommen von nachweisbaren Infraclaviculardrüsen bei sicher nicht oder nicht mehr Luischen so selten, daß diesen Drüsen eine diagnostische Bedeutung wohl nicht abgesprochen werden kann. Abgesehen ist hierbei von Drüsenbefunden bei Brustkrebs, die von chirurgischer Seite ausführlich gewürdigt worden sind.

In Fall 20 wurden die Drüsen exstirpiert. Bei Versilberung ließen sich keine Spir. pallidae nachweisen.

Obige Befunde beziehen sich also ausschließlich auf Männer. Über das Vorkommen genannter Drüsen bei Frauen habe ich keine Erfahrungen, nach persönlicher Mitteilung von *Oelze-Rheinboldt* sollen sie aber auch dort gelegentlich zu finden sein.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

Über die Achorion-Quinckeanum-Erkrankung der graviden Meerschweinchen und über das Verhalten ihrer Nachkommen zur Allergie.

Von

Dr. med. **Hans Martenstein,**

Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 17. Februar 1922.)

Im Verlaufe einer der zahlreichen Impfserien mit Achorion Quinckeanum an Meerschweinchen, die zu anderen Zwecken vorgenommen wurden, fiel mir bei einem Tier der eigenartige Verlauf der Krankheit auf, da gerade diese Infektion, mit ganz geringfügigen Abweichungen an Dauer und Intensität, bei allen Tieren außerordentlich gleichmäßig verläuft. Das erwähnte Tier war *gravid*. Der Ablauf der Infektion mit Achorion Q. bei diesem Tier näherte sich sehr dem bei der *Zweitimpfung* eines Meerschweinchens mit diesem Pilz, wie das im folgenden näher beschriebene Krankheitsbild erkennen läßt. Es schien, als ob die Abwehrkräfte des normalen Organismus durch die Schwangerschaft eine Änderung erführen. Um einen Zufallsbefund auszuschließen, wurden vier weitere *gravide* Tiere einer Impfung mit Achorion Q. unterzogen. Der Krankheitsablauf war, von geringfügigen Abweichungen abgesehen, bei allen fünf Tieren so übereinstimmend, daß die Wiedergabe eines Protokolls genügt:

11. VIII. 1921. Meerschweinchen in gravidem Zustand wird mit einer etwa 10 Wochen alten Kultur von Achorion Quinckeanum in der üblichen Weise am Rücken links geimpft.

12. VIII. Traumatische Reaktion.

13. VIII. Traumatische Reaktion schwächer.

14. VIII. Erythem. Angedeutete Schuppenbildung.

15. VIII. Deutliche Schuppenbildung. Beginnende Infiltration.

16. VIII. Deutliche, aber nicht sehr starke Infiltration, Zentrum zeigt schwache Borkenbildung, Randzone Schuppung.

17. VIII. Randzone vergrößert sich.

18. VIII. Erythem, Infiltration und Schuppenbildung in gleicher Stärke. Der Krankheitsherd umfaßt heute etwa das Doppelte des geimpften Hautbezirkes. Der ganze Krankheitsprozeß zeigt nicht den gewöhnlichen akuten Verlauf, sondern macht mehr den Eindruck eines subakut oder chronisch verlaufenden Leidens.

20. VIII. Schuppenbildung am Rand gesteigert.

21. VIII. *Das Zentrum fängt an, einen Rückgang der Krankheitserscheinungen zu zeigen.*

23. VIII. Krankheitsherd fünfmarkgroß, im *Zentrum* ist ein etwa eine Mark großer Bezirk fast ganz *abgeheilt*, während die Randzone deutliche Infiltration und etwas geringere Schuppenbildung als vorher zeigt.

25. VIII. Infiltration am Randteil abklingend, Schuppenbildung noch vorhanden.

28. VIII. Impfherd narbenähnlich abgeheilt.

Die Daten für die Inkubationszeit, Beginn der zentralen Abheilung und Krankheitsdauer sind für die einzelnen Tiere, Tier I: Inkubation 3 Tage? (Wie in allen anderen Fällen unmerklicher Übergang aus traumatischer Reaktion in Krankheitserscheinungen), Beginn der zentralen Abheilung nach 11 Tagen, Gesamtkrankheitsdauer 15 Tage.

Tier II: 2—3 Tage? Nach 10 Tagen, 17 Tage.
Tier III: 2—3 Tage? Nach 7 Tagen, 16 Tage.
Tier IV: 3 Tage? Nach 10 Tagen 17 Tage.
Tier V: 2—3 Tage? Nach 11 Tagen, 16 Tage.

Ergebnis: Die *Erst*impfung von vier *graviden Meerschweinchen* bestätigt die an einem graviden Tier vorher gemachte Beobachtung, daß

1. *keine scharf abgegrenzte Inkubationszeit besteht.* Diese erscheint verkürzt, die traumatische Reaktion der Impfung geht in den Krankheitsprozeß ohne deutliche Grenze über. Normale Inkubationszeit: 4—5 Tage.

2. Der *Krankheitsverlauf weicht* von der *bekannten Form erheblich ab.* Die einzelnen Stadien treten nicht markant hervor. Es kommt nicht zum *plötzlichen* starken Anschwellen der Krankheitssymptome, es fehlt die massige Scutulabildung und ihre ziemlich rasche Abstoßung im ganzen. Der Krankheitsprozeß verläuft mehr subakut, zeigt ziemlich bald im Zentrum auftretende narbenartige Abheilung, die nach dem Rande zu fortschreitet.

3. Die ganze Krankheitsdauer ist *deutlich verkürzt* auf 15—17 Tage gegen 20—21 Tage bei normalem Verlauf.

Da die Schwangerschaftsdauer beim Meerschweinchen ziemlich konstant 72 Tage beträgt, läßt sich nach dem Zeitpunkt des Wurfes (Tier I: 2 am 27. VII. 1921, Tier II: 2 am 18. VII. 1921, Tier III: am 18. VIII. 1921, Tier IV: 2 am 15. VIII. 1921, Tier V: 3 am 26. VIII. 1921) errechnen, daß die Schwangerschaftsdauer der Tiere am Tage der Impfung bei I 58 Tage, bei II und III 65 Tage, bei IV 68 Tage und bei V 57 Tage etwa betrug. Sämtliche Tiere befanden sich also am Ende der Gravidität.

Nach dem Verlauf der Achorion-Quinckeanum-Infektion bei den fünf untersuchten graviden Meerschweinchen muß man annehmen, daß sich ihr Organismus der Infektion gegenüber anders verhält, als der eines nicht geschwängerten normalen Tieres. Und da die Krankheit sowohl an Dauer, als auch an Intensität vermindert erscheint, muß man annehmen, daß dieser Verlauf durch eine Änderung der im normalen Organismus vorhandenen Abwehrkräfte bedingt ist.



Daß akute und chronische Infektionskrankheiten bei *schwangeren* Individuen einen von der Norm abweichenden Verlauf nehmen können, ist bekannt. Dieser ist im allgemeinen *schwerer* und die Prognose besonders in den letzten Monaten der Gravidität ungünstig [*Bumm*[1])], was vor allem auf die herabgesetzte Widerstandskraft der Atmungsorgane und des Urogenitalapparates zurückgeführt wird. Aber die Beeinflussung von Krankheiten, die vor oder während der Schwangerschaft entstanden sind, durch diese geht durchaus nicht immer in derselben Richtung und ist nicht einmal bei der gleichen Krankheit stets gleichsinnig.

Jadassohn[2]) erwähnt, daß die Gravidität bei dem einen Individuum die Disposition zur *Psoriasis*erkrankung erhöhen, bei dem anderen herabsetzen, die Psoriasis im ungünstigen, bzw. im günstigen Sinn beeinflussen kann. *Tommasoli*[3]) hat einen Fall beobachtet, in dem 11 mal hintereinander bei jeder Schwangerschaft ein Psoriasisrezidiv eingetreten ist. Ferner sah er eine Psoriasis während der Gravidität verschwinden; *Rossi*[3]) sah eine Psoriasis, die während der Schwangerschaft auftrat, nach einem künstlichen Abort abheilen. In seiner Monographie, der auch die vorstehenden Angaben entnommen sind, führt *Marcuse*[3]) noch eine Reihe anderer Beobachtungen über diese Frage an. So kann der *Lupus vulgaris* beim Eintritt einer Gravidität stationär bleiben, verschlimmert oder auch gebessert werden (*Bar, Jadassohn, Thibierge*). Auch bei mehreren anderen Hautkrankheiten ist manchmal der Einfluß der Schwangerschaft auf ihren Verlauf festgestellt worden, z. B. bei *Ekzem, Lupus erythematodes* usw.

H. Freund[4]) hat die Erfahrung gemacht, daß bei Graviden sehr häufig ein *Dermographismus* besteht, was bei normalen Frauen für gewöhnlich nicht der Fall ist. Die *Reaktion* der *Capillaren* auf mechanische Reize bei Nichtschwangeren, Schwangeren und Wöchnerinnen ist in neuester Zeit von *Lennartz*[5]) mit dem *Leitz*schen Binokularmikroskop untersucht worden; bei Schwangeren bestehen häufig Stasen, die Capillaren zeigen längere Schlingen mit erweitertem venösen Schenkel. Bei Schwangeren bewirken mechanische Reize die stärksten Veränderungen: hellrote Farbe und schnellste Strömung an Stellen, an denen vorher blaurote Farbe und langsame Strömung bis zur Stase bestand. Interessante Versuchsergebnisse über *intracutane Impfungen* von *endokrinen Organextrakten* hat *O. Gans*[6]) mitgeteilt. Ich erwähne hier nur die *mit* und *an Graviden* in den letzten Wochen vor dem Partus erzielten Ergebnisse.

Wässerige und *alkoholische Organextrakte* verursachen bei Graviden den *weitaus schwächsten* Reaktionsverlauf (schwächer als bei nicht schwangeren Frauen, bei diesen schwächer als bei Männern).

2. *Organextrakt* + *Plasmagemenge* erzeugt eine Reaktion, die sich im ***Erythem*** bei Männern, Frauen und Graviden nicht unterscheidet, wohl aber in der ***Infiltration***, die in der genannten Reihenfolge abnimmt.

---

1) *Bumm*, Lehrbuch der Geburtshilfe.

2) *Jadassohn*, Psoriasis und verwandte Krankheiten. Med. Klinik 1915, Nr. 39 und 40.

3) *Marcuse, Max*, Hautkrankheiten und Sexualität. Separatabdruck der Wiener Klinik 1906, S. 50.

4) *H. Freund*, VI. Kongreß der Deutschen Derm. Gesellschaft, Straßburg 1898, S. 409.

5) *Lennartz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **191**, 302. 1921.

6) *O. Gans*, Dermatol. Wochenschr. 1921, S. 841.

3. *Organextrakt* + *Graviden-Plasmagemenge* liefert dieselben Ergebnisse wie bei 2.

4. *Organextrakt* + *Graviden-Serum* ruft bei *Graviden* eine Reaktion hervor, die sowohl an Intensität, als auch an Dauer des Erythems und Infiltrats die *Reaktion* bei nicht schwangeren Frauen und erst recht die bei Männern *übertrifft*.

Diese Befunde zeigen die veränderte Reaktionsfähigkeit der Haut; daneben seien noch kurz einige Mitteilungen über Änderungen in der Beschaffenheit des Blutes angeführt. *Neu*[1]) konnte nachweisen, daß bei Schwangeren der Gehalt an *adrenalinähnlichen* Substanzen im Blute stark *vermehrt* ist, *Sachs* und *v. Oettingen*[2]), daß das *Blutplasma* von Graviden besonders *labil* (der Neugeborenen besonders stabil) ist und eine *geringere Oberflächenspannung* besitzt. Diese Autoren sprechen die Vermutung aus, daß das Vorhandensein von Antikörpern im Blute im wesentlichen Maße von seiner physikalischen Struktur abhängig ist, und führen das Fehlen von Antikörpern beim Neugeborenen auf die erhöhte Oberflächenspannung des Blutplasmas zurück. Schließlich teilt *Pfeiler*[3]) folgenden Fall mit: „Eine gegen *Rotz* immunisierte, aber niemals mit lebenden Rotzbacillen in Berührung gekommene Stute zeigte, nachdem das Blutbild wieder negativ geworden war, beim Rossigsein, bzw. bei Trächtigkeit einen positiven Blutbefund. *Pfeiler* nimmt eine Allergie an, die durch nicht spezifische physiologische Vorgänge wachgerufen worden ist.

Ich habe diese Beobachtungen zwanglos und ohne etwa Anspruch auf Vollständigkeit erheben zu wollen, angeführt, um zu zeigen, welche eingreifende Veränderungen in den Funktionen des Gesamtorganismus und — was ja längst bekannt ist — besonders in der Haut (Pigment!) durch die Schwangerschaft hervorgerufen werden, und daß Analogien zu den von mir gefundenen Vorgängen bestehen. Am deutlichsten kommt die Analogie mit meinen Untersuchungsergebnissen in den Befunden von *Brown* und *Pearce*[4]) zum Ausdruck. Diese haben gefunden, daß *weibliche Kaninchen während der Gravidität eine natürliche Immunität* gegen den Erreger der *Syphilis* besitzen. Bei normalen Kaninchen bekommt man als Folge der Infektion mit Pallidae fast konstant eine chancriforme Läsion mit regionärer Drüsenschwellung, bei graviden entsteht oft keine Läsion. Bei vier infizierten graviden Tieren erzielten die Autoren in zwei Fällen ein vollkommen negatives Ergebnis, in einem Allgemeinerscheinungen ohne eine Hautläsion und nur in einem eine typische Primärläsion an der Infektionsstelle.

II.

Es lag nahe zu untersuchen, ob die *Nachkommen* der während der Schwangerschaft einer Infektion mit Achorion Quinckeanum ausgesetzten Meerschweinchen im Verhalten ihrer Epidermis und ihres Blutserums gegenüber Achorion Quinckeanum Eigenschaften aufwiesen, die im Sinne einer *Allergie* zu deuten wären. Über die Technik der Untersuchung siehe meine Mitteilung im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. 131.

[1]) *Neu*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 48 und 1911, Nr. 34.

[2]) *Sachs* und *v. Oettingen*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12.

[3]) *Pfeiler*, Zentralbl. f. Bakteriol. usw., Abt. II. **85**, H. 6/7.

[4]) *Brown* und *Pearce*, Americ. journ. of syphilis **10**, 593. 1920.



Protokoll.

Es werden *Epidermis* und *Serum* der am 27. VII. 1921 geworfenen 2 Jungen (Tier I) auf ihren Gehalt an dem *spezifischen* Körper untersucht, der mit Sporen von Achorion Q. die *spezifische toxische Substanz* bildet. Ebenso werden 2 Junge vom Tier IV, am 15. VIII. 1921 geworfen, untersucht. Das Material von den 2 ersten Jungtieren wird am 7. XII. 1921 entnommen, also 133 Tage nach der Geburt, von den anderen beiden am 8. XII. 1921, also 115 Tage post partum. Als *Kontrolle* werden Epidermis und Serum eines normalen Tieres geprüft.

Untersucht werden nach der oben genannten Methode:

Epidermis-Extrakt	Serum
Epidermis + Achor.-Q.-Extr. aller 5 Tiere.	Serum + Achor.-Q.-Extrakt.

Die am 8. XII. 1921 bzw. am 9. XII. 1921 vorgenommenen intradermalen Einspritzungen von 0,1 ccm der zu untersuchenden Extrakte in die Rückenhaut von normalen Meerschweinchen ergeben *durchweg* ein *negatives Resultat*: Extrakte aus Epidermis und Epidermis + Achor. Q. vollkommen negativ, Extrakte aus Serum und Serum + Achorion Q. ganz schwache und kurzfristige Reaktionen wie sie die früheren zahlreichen Versuche immer ergeben haben.

Jedenfalls *verhalten* die etwa *vier Monate alten Jungen* von *Meerschweinchen*, die *während ihrer Gravidität* eine *Infektion* mit *Achorion Q.* durchgemacht haben, sich *nicht anders* als ein *normales Tier*.

Da sich in der Zeit von vier Monaten nach der Geburt immerhin die Tiere in bezug auf ihre Allergie gegenüber Achorion Q. geändert haben könnten, werden, da die Tiere I, II und IV am 16. XII. 1921 bzw. am 15. XII. wieder 2, bzw. 2, bzw. 3 Junge geworfen haben, 2 von diesen Jungen 3 bzw. 4 Tage nach der Geburt ebenfalls auf das Verhalten der Epidermis und des Serums gegenüber Achorion Q. untersucht. Gleichzeitig wird geprüft, ob das Muttertier IV *noch* den *spezifischen* Stoff in seiner Epidermis und seinem Serum enthält (130 Tage nach der Impfung). Die intradermalen Einspritzungen von 0,1 ccm der Extrakte von Epidermis der Jungen, Epidermis + Achorion Q., Serum und Serum + Achorion Q., der gleichen Tiere in die Rückenhaut eines normalen Tieres (entnommen am 19. XII. 1921, eingespritzt am 20. XII. 1921) ergeben, daß der *spezifische Stoff* auch *kurz nach der Geburt weder* in der *Epidermis*, *noch* im *Serum* der *Jungen* einer mit *Achorion Q.* infiziert gewesenen *Mutter nachzuweisen* ist.

Im Muttertier ist dieser Stoff bei gleichzeitiger Untersuchung in Epidermis und Serum sicher vorhanden.

Um zu prüfen, ob sich dieser Befund bestätigt, werden die Jungen vom Muttertier I und vom Muttertier IV (siehe oben) und ein normales Tier mit einer etwa 10 Wochen alten Kultur von Achorion Q. in der gewöhnlichen Weise am Rücken geimpft. Impfung am 10. XII. 1921. Inkubation: 5 Tage. Gesamtkrankheitsdauer, von der Impfung ab gerechnet: 20—21 Tage. Und zwar gelten diese Daten für alle fünf Tiere, es besteht also kein Unterschied im Verhalten des normalen



Tieres und der Jungen einer mit Achorion Q. infiziert gewesenen Mutter gegenüber einer Impfung mit diesem Pilz.

Ergebnis: Die vom Muttertier durch das Überstehen einer Achorion Quinckeanum-Infektion erworbene Allergie wird nicht auf seine Nachkommen übertragen.

Dieses Ergebnis war nicht von vornherein zu erwarten. „Die Immunität, die ein weibliches Tier während der Schwangerschaft durch das Überstehen einer Infektionskrankheit — ich folge den Ausführungen *Rosenthal*s[1]) — oder durch künstliche Immunisierung erwirbt, wird häufig in mehr oder minder hohem Grade auf die Neugeborenen übertragen." Manchmal kann man in ihrem Blute auch Antikörper nachweisen. Der Antikörpergehalt ist bei den Kindern meistens geringer als bei der Mutter. In der weitaus größten Zahl der Fälle, in denen bei den Kindern Antikörper nachzuweisen sind, ist die Mutter während der Gravidität infiziert worden. Die beim Neugeborenen nachweisbaren Antikörper verschwinden bald aus seinem Blut. Sie bleiben bei manchen Tierarten länger nachweisbar, wenn die Jungen von der Mutter gesäugt werden. Die Milch solcher Tiere enthält nachweisbare Antikörper und bewirkt passive Immunisierung bei einzelnen Tierarten. Bei Meerschweinchen gelingt diese nicht (*Ehrlich*).

Bei unseren Versuchen wurden Tiere untersucht, die zur Zeit der mütterlichen Infektion Föten waren, und Jungen, die lange nach Ablauf der mütterlichen Krankheit gezeugt und ausgetragen wurden. In der Epidermis der Muttertiere sind Antikörper in Epidermis und Serum des Blutes sicher nachgewiesen. Wie ich in anderen Versuchen zeigen konnte, sind die Antikörper im mit Achorion Q. infizierten Tier im Serum 7 Tage nach der Infektion, in der Epidermis 8—9 Tage p. i. festzustellen. Zwei der untersuchten Jungen wurden 14 Tage nach der Infektion der Mutter, zwei 4 Tage p. i. geworfen. Bei diesen käme also nur eine aktive Immunisierung in Frage, bei den ersterwähnten sowohl eine aktive, als auch eine passive. Daß die Untersuchungen ein durchaus negatives Ergebnis hatten, könnte nach dem oben Gesagten daran liegen, daß die Jungen erst im Alter von etwa 4 Monaten untersucht wurden. Aber auch die 3 bzw. 4 Tage nach der Geburt untersuchten Jungen einer Mutter, bei der noch sicher Antikörper in Epidermis und Blutserum vorhanden sind, zeigen keine Überempfindlichkeitserscheinungen. Man darf danach wohl annehmen, und die Ergebnisse *Ehrlich*s deuten schon darauf hin, daß das Meerschwein zu den Tierarten gehört, bei denen vom infizierten Muttertier keine oder keine nachweisbaren Mengen von Antikörpern auf die Nachkömmlinge übergehen. Übrigens hat *Sutter*[2]) bei seinen Untersuchungen über die Reak-

[1]) *Werner Rosenthal*, Tierische Immunität. Braunschweig 1914. Bd. 53 der „Wissenschaft".

[2]) *Sutter*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **24**, 65.



tionsfähigkeit von Gesunden auf Trichophytin u. a. gefunden, daß von 12 untersuchten Säuglingen 11 negativ, 1 schwach positiv reagierten, während von 11 Kindern im Alter von 1—3 Jahren nur 4 negativ, 7 schwach positiv und von 17 Kindern zwischen 3 und 15 Jahren 2 negativ, 8 schwach positiv und 7 mittelstark positiv reagierten. *Sutter* faßt die positive Trichophytinreaktion bei Gesunden als allgemeine Antigenreaktion auf. Analogisiert man *Sutter*s Versuchsergebnisse mit den meinen, so kann man sich vorstellen, daß das neugeborene Meerschweinchen auch zu einer spezifischen Antigenreaktion nicht fähig ist, vorausgesetzt, daß vom Muttertier Antikörper auf das Jungtier, wenn auch nicht in nachweisbarer Menge, übergehen.

Zusammenfassung.

1. Die Erstimpfung mit Achorion Quinckeanum an fünf *graviden* Meerschweinchen ergibt, daß keine scharf abgegrenzte Inkubationszeit besteht, der Krankheitsverlauf mehr subakut erscheint (geringere Intensität der Entzündung und der Scutulabildung, zentrale Abheilung) und die Gesamtkrankheitsdauer deutlich verkürzt ist.

2. Die vom Muttertier durch diese Infektion erworbene Allergie wird nicht auf seine Nachkommen übertragen.



Über eine empfindlichere Modifikation der Reaktion nach Wassermann.

Kurze Mitteilung der Technik.

Von

Dr. **W. Karmin** (aus Wien),

Leiter des Bacteriolog. Laboratoriums des Deutschen Hospitals; Médico asistente am Hospital Fernandez, Buenos Aires.

(Eingegangen am 17. Februar 1922.)

Im folgenden möchte ich in aller Kürze die Technik einer Wassermann-Modifikation beschreiben, die sich nach meinen eigenen Erfahrungen an über 4000 Fällen der Originalmethode an Empfindlichkeit bedeutend überlegen gezeigt hat.

Die größere Empfindlichkeit ergibt sich aus den häufigeren positiven Resultaten bei latenter Lues, aus dem früheren Auftreten der positiven Reaktion bei Primäraffekten, dem längeren Andauern derselben im Laufe der Behandlung, dem positiven Ausfall in Fällen manifester Lues, die sich gelegentlich — wie z. B. lokalisierte Spätsyphilide usw. — serologisch negativ verhalten. Auf statistische Details will ich in der heutigen kurzen Mitteilung verzichten und dieselben einer größeren Arbeit vorbehalten.

Wie bekannt, benötigen wir bei der Originalmethode nach Wassermann neben dem Patientenblut Meerschweinchenserum als Komplement, Hammelblut als Indicator, Hammelblut auflösendes Kaninchenserum (hämolytischer Amboceptor) und den Extrakt. Bei meiner Modifikation benötigen wir noch Alkohol, und zwar denselben Alkohol, der bei der Extraktbereitung Verwendung fand. (Die Einführung der Alkoholkontrolle bedeutet prinzipiell nichts Neues.) Als Extrakt finden alkoholische Auszüge aus Rinderherz Verwendung. Ich will kurz die einzelnen Komponenten beschreiben.

1. Patientenblut. Wir entnehmen durch Venenpunktion in üblicher Weise ca. 3 ccm Blut, zentrifugieren und inaktivieren das Serum vor Anstellen der Reaktion eine halbe Stunde bei 56°.

2. Komplement. Wir gewinnen dasselbe durch Herzpunktion mehrerer Meerschweinchen. Das Serum wird vor Gebrauch abpipettiert. 0,3 ccm der Verdünnung 1 : 10 darf (ohne hämolytischen Amboceptor)

nicht Hämolyse herbeiführen, was durch einen Vorversuch zu erweisen ist.

3. Hammelblut. Das beim Schlachten aufgefangene (evtl. aus der Jugularis entnommene) Blut wird gewaschen, mit physiologischer Kochsalzlösung (im folgenden kurz NaCl-Lösung genannt) verdünnt, bis eine 5proz. Aufschwemmung entsteht; von dieser werden pro Röhrchen 0,5 ccm benötigt.

4. Hämolytischer Amboceptor. Wir injizieren einem Kaninchen intravenös an vier aufeinanderfolgenden Tagen je 1—2 ccm gewaschenes Hammelblut (dem jedesmal 2 ccm NaCl-Lösung zugesetzt werden) und gewinnen in der Regel nach ca. 8 Tagen einen brauchbaren Amboceptor. Das Kaninchenblut wird durch Entbluten des Tieres (aus der Carotis) oder durch Herzpunktion gewonnen.

Die Amboceptorauswertung erfolgt in üblicher Weise mit 0,3 Komplement (1 : 10), und verwenden wir jenen Titer, der sich nach ca. 5—10 Minuten Aufenthalt im Wasserbad (37°) ergibt. Der Titer ändert sich bei richtiger Aufbewahrung (mit $^1/_4$% Carbolsäure im Eiskasten) nur sehr langsam und genügt es, ihn ca. alle drei Monate einmal zu kontrollieren, zumal kleinere Schwankungen bedeutungslos sind. Pro Röhrchen wird $^1/_2$ ccm der gefundenen Titerdosis verwendet.

5. Extrakt. Ein Teil fein zerstückeltes Rinderherz wird mit drei Teilen 96proz. Alkohol im Mörser extrahiert, in einer Flasche unter häufigem Umschütteln 24 Stunden im Brutschrank bei 37° belassen, filtriert und das Filtrat als fertiger Extrakt im *Brutschrank* aufbewahrt.

Der Extrakt muß zwei Kardinalforderungen erfüllen: Er darf in kleineren Dosen nicht hämolytisch wirken und muß in seiner antikomplementären Wirkung sich dem Alkohol — mit dem er bereitet — vollständig identisch verhalten. Da der Antigenalkohol durch die Extraktion des Herzmuskels etwas verdünnt wurde, ist es notwendig, um gleiche Bedingungen zu schaffen, den Kontrollalkohol auf die gleiche Konzentration durch Hinzufügen von NaCl-Lösung zu bringen.

Wir gehen am einfachsten derart vor, daß wir ein Antigenröhrchen mit 0,5 ccm der Extraktverdünnung 1 : 5 und einige Alkoholröhrchen mit 0,5 ccm steigender Alkoholverdünnungen ansetzen, in jedes Röhrchen 0,3 ccm Komplement (1 : 10) hinzufügen, das Gestell auf eine halbe Stunde in das Wasserbad bei 37° bringen und schließlich die Amboceptor-Blutmischung (pro Röhrchen 1 ccm) hinzusetzen.

Wir beobachten nun, welches Alkoholröhrchen *im gleichen Zeitpunkt* vollständige Hämolyse zeigt wie das Antigenröhrchen und lernen daraus die korrespondierende Alkoholkonzentration kennen.

Nunmehr können wir in üblicher Weise die hämolytischen und antikomplementären Fähigkeiten des Extraktes und des zu ihm gehörenden (korrigierten) Alkoholes — beide stets in gleicher Dosierung — prüfen.



Für die Reaktion kommen nur jene Dosen in Betracht, in denen keine Hämolyse eintritt und die antikomplementäre Wirkung von Extrakt und Alkohol identisch ist — kenntlich daran, daß jedes Antigenröhrchen *zum gleichen Zeitpunkt* vollständige Hämolyse zeigt wie das entsprechende Alkoholröhrchen.

Ich möchte erwähnen, daß sich mir sämtliche Extrakte in der Dosis: $^1/_2$ ccm der Verdünnung 1 : 5 (= 0,1 Extrakt) brauchbar erwiesen haben und ich mich nunmehr bei Benützung eines neuen Extraktes bloß darauf beschränke, zu untersuchen, ob derselbe bei gleicher Dosierung das gleiche leistet. Mit ganz vereinzelten Ausnahmen konnte ich stets vollständiges Parallelgehen konstatieren und die neuen Extrakte in gleicher Dosierung verwenden.

Der Extrakt kommt in Form des Antigen A und des Antigen B in Verwendung.

Antigen A: Ein Teil des Extraktes wird zur vierfachen Menge NaCl-Lösung tropfenweise unter Schütteln des Auffanggefäßes hinzugesetzt. Es resultiert eine schwach opalescierende Verdünnung.

Antigen B (verstärktes Antigen): Die vierfache Menge NaCl-Lösung wird tropfenweise unter Schütteln zur einfachen Extraktmenge hinzugefügt. Es entsteht eine milchig getrübte Verdünnung.

(Antigen B läßt sich auch für die Reaktion nach Sachs-Georgi verwenden, doch ist häufig das Ablesen erst nach 48 Stunden empfehlenswert. Ich erwähne dies bloß, weil diese Tatsache mir theoretisch interessant erscheint, ohne Absicht, die Cholestearinextrakte, die auf jeden Fall überlegen sind, ersetzen zu wollen.)

Der Extrakt bleibt nur die unbedingt notwendige Zeit außerhalb des Brutschrankes; Pipetten und Glasgefäße, die mit ihm in Berührung kommen, werden leicht über der Flamme angewärmt, um ein vorzeitiges Ausfallen der Lipoide zu vermeiden.

6. Alkohol. Derselbe wird, sobald er korrigiert ist, in gleicher Verdünnung verwendet wie der Extrakt (also pro Röhrchen $^1/_2$ ccm der Verdünnung 1 : 5).

Für jedes Patientenserum benötigen wir bei der Reaktion drei Röhrchen: R_1 für Antigen A, R_2 für Antigen B, R_3 für Alkohol.

In jedes Röhrchen kommen 0,5 ccm NaCl-Lösung, hierauf 0,1 ccm des inaktivierten Patientenserums und in R_1 $^1/_2$ ccm der Antigenverdünnung A (1 : 5), in R_2 $^1/_2$ ccm der Antigenverdünnung B (1 : 5) und in R_3 $^1/_2$ ccm der Alkoholverdünnung (1 : 5). Dann geben wir in R_1, R_2 und R_3 je 0,3 ccm zehnfach verdünnten Komplementes. Nun kommen alle Röhrchen auf eine halbe Stunde ins Wasserbad bei 37°. Man bereitet sich inzwischen die Mischung Hammelblut + Amboceptor und fügt — nachdem die halbe Stunde verstrichen — in jedes Röhrchen 1 ccm der Mischung hinzu. Wir lassen nun die Hämolyse bei Zimmer-



temperatur erfolgen oder stellen die Röhrchen ins Wasserbad, aus welchem wir dieselben herausnehmen, sobald sich in einzelnen Röhrchen die ersten Spuren der Hämolyse zeigen. Wir müssen nämlich vermeiden, uns von der Hämolyse überraschen zu lassen, was aus dem folgenden klar werden wird. Im Gegensatz zur Originalmethode und allen anderen Modifikationen *lesen wir nämlich die Resultate ab, sobald in* R_3 *eben vollständige Hämolyse eingetreten ist, also jedes Patientenserum zu dem ihm allein zukommenden Zeitpunkt.*

Es sind nun folgende Fälle möglich: (Übergänge natürlich vorhanden)

1. R_1 und R_2 zeigen komplette Hemmung der Hämolyse und lösen auch später nicht.
   Resultat: +++ . . . (komplett positiv).
2. R_2 verhält sich wie bei 1.
   R_1 löst im Laufe von Stunden teilweise.
   Resultat: +++ (stark positiv).
3. R_2 zeigt anfangs komplette Hemmung, löst aber im Laufe von Stunden teilweise.
   R_1 zeigt anfangs Hemmung, löst aber dann vollständig.
   Resultat: ++ (mittelstark positiv).
   (Bisweilen kommt es vor, daß R_2 dauernd komplette Hemmung, R_1 hingegen vollständige Hämolyse zeigt; ich pflege dieses Resultat ebenfalls mit ++ zu bezeichnen.)
4. R_2 zeigt deutliche Hemmung, löst aber dann vollständig.
   R zeigt mäßige Hemmung, die rasch verschwindet.
   Resultat: + (schwach positiv).
5. R_2 läßt Spuren von Hemmung erkennen.
   R_1 zeigt Hämolyse.
   Resultat: + (zweifelhaft).
6. R_2 und R_1 zeigen Hämolyse.
   Resultat: negativ.

Im Falle 5. ist die Untersuchung mit einer frischen Blutprobe zu wiederholen.

So einfach die eben dargelegte Technik ist — wir bedürfen keiner Komplementauswertung und auch die Amboceptorauswertung kommt praktisch nicht in Betracht — *so unerläßlich ist genauestes Arbeiten. Der kleinste Fehler, z. B. durch nicht ganz genaues Pipettieren hervorgerufen, ist imstande, ein unrichtiges Resultat zu ergeben.* In dieser Beziehung ist uns bei der Originalmethode doch ein immerhin größerer Spielraum gelassen. *Vor allem warne ich davor, minimale Hemmungen in* R_1 *oder* R_2 *schon als Grund für die Abgabe eines positiven Resultates gelten zu lassen.* Ist man einmal im Zweifel, so wiederhole man lieber



die Reaktion, ehe man sich zur Abgabe eines Resultates verleiten lasse, das unter Umständen für den Patienten ein folgenschweres Ereignis darstellen kann.

Ich möchte noch auf ein kleines Detail aufmerksam machen. Da R_2 infolge der milchigen Trübung der Extraktverdünnung auch bei vollster Hämolyse eine starke Opalescenz zeigt, die man eventuell für eine leichte Hemmung halten könnte, so empfehle ich, innerhalb der halben Stunde, die die Röhrchen im Wasserbade bleiben, sich ein Vergleichungsröhrchen zu schaffen, indem man Antigen *B* mit dem hämolytischen System zusammenbringt und im Wasserbade die Hämolyse eintreten läßt.

Durch Vergleich des fraglichen R_2 mit diesem Röhrchen wird man im Zweifelsfalle leicht entscheiden können, ob eine vollständige Hämolyse vorliegt oder nicht.



(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Breslau
[Dir.: Geheimrat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

Weitere Mitteilung über die Lungentuberkulose bei Tuberkulodermen.

Von
Dr. med. **Hans Martenstein,**
Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 20. Februar 1922.)

In meiner ersten Mitteilung (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **131**, 168) hatte ich bereits von meiner Absicht gesprochen, eine zweite Folge von 100 an Tuberkulodermen Erkrankten unter den gleichen Gesichtspunkten zu untersuchen. Im folgenden sind die Ergebnisse dieser weiteren Untersuchungsreihe wiedergegeben. Ich muß nur dazu bemerken, daß bei der röntgenologischen Untersuchung der Lungen, die in dankenswertester Weise von der Medizinischen Poliklinik (Prof. Dr. *Bittorf*) übernommen wurde, aus pekuniären Gründen die Plattenaufnahmen auf das Allernotwendigste beschränkt wurden, so daß die Röntgenbefunde mit wenigen Ausnahmen nur am Röntgenschirm gewonnen sind.

Ich gebe die Ergebnisse in folgenden vier Tabellen, die in der Art ihrer Aufstellung den Tabellen I—IV in der ersten Mitteilung entsprechen. Die fettgedruckten Zahlen der Tabellen beziehen sich auf das zweite untersuchte Hundert, die dahinter in Klammern angeführten Zahlen auf alle 200 Fälle.

Zu diesen Tabellen seien einige kurze Bemerkungen gestattet.

I. In der neuen Untersuchungsreihe zeigen sogar nur 18 von 100 Tuberkuloderm-Patienten eine tuberkulöse Lungenerkrankung; der Prozentsatz der *progressiven* Lungentuberkulosen ist mit 5% derselbe wie bei der ersten Untersuchung. Die Differenz in der Zahl der anderen Befunde mag wenigstens teilweise in der Art der Untersuchung begründet sein (in der ersten Folge mehr Plattenbefunde, jetzt mehr Durchleuchtungsresultate). Vom zweiten Hundert sind 41 Männer, 59 Frauen, davon 5 bzw. 13 an Lungentuberkulose erkrankt. (Erstes Hundert: 42 Männer, 58 Frauen, lungenkrank 8 bzw. 17.) Unter den 200 Fällen befinden sich 83 Männer, 117 Frauen, davon 13 bzw.



30 Lungentuberkulöse. Von den *zehn progressiven* Phthisen *sind neun bei Frauen*, nur eine bei einem Manne festgestellt worden.

Die *geringere Widerstandsfähigkeit der Lungen des weiblichen* Geschlechts bei an *Tuberkulodermen* erkrankten Menschen wird also nachdrücklichst *bestätigt*.

Kinder unter 15 Jahren wurden dieses Mal 25 untersucht, zehn männlichen und 15 weiblichen Geschlechts; von den ersteren war einer mit einer indurativen Lungentuberkulose behaftet, von den letzteren drei mit der gleichen Krankheitsform. Von den 42 Kindern aller 200 Fälle (17 männlichen, 25 weiblichen Geschlechts) leiden fünf an einer indurativen tuberkulösen Lungenerkrankung (1 bzw. 4).

Was das Verhalten der *einzelnen Formen* der *Hauttuberkulose* der Lungentuberkulose gegenüber anbetrifft, so werden die in der ersten Mitteilung gewonnenen Ergebnisse im wesentlichen bestätigt. Die Fälle von *Lupus vulgaris* der *Haut* und der *Schleimhäute des Gesichts* sind am *häufigsten mit einer tuberkulösen Infektion der Lungen kombiniert*. Der Prozentsatz der anderen Formen hält sich in derselben Reihenfolge, nur stellen sich, faßt man die 200 Fälle zusammen, die Fälle von *disseminiertem* Lupus vulgaris jetzt günstiger als diejenigen von Lupus vulgaris ohne gleichzeitige Schleimhauterkrankung (7,5% bzw. 13,5°%).

Tabelle I.

Lungenbefund	Geschlecht	o. B.	Hilusverdichtung u. Strangzeichnung	Lungentuberkulose indurative	Lungentuberkulose progressive	Summe			
A. Lupus vulgaris, auf eine Körperregion beschränkt, o. Schleimhauterkrankung	m.	7 (13)	1 (7)	1 (3)	— (—)	9 (23)	26 (52)	63 (130)	74 (154)
	w.	10 (15)	4 (10)	2 (3)	1 (1)	17 (29)			
B. Desgl. **mit** Schleimhauterkrankung	m.	7 (12)	4 (8)	2 (7)	— (1)	13 (28)	37 (78)		
	w.	9 (18)	9 (18)	3 (9)	3 (5)	24 (50)			
C. Disseminierter Lupus vulgaris	m.	2 (4)	3 (5)	— (—)	— (—)	5 (9)	11 (24)		
	w.	4 (8)	2 (5)	— (1)	— (1)	6 (15)			
D. Scrofuloderme	m.	2 (3)	2 (4)	1 (1)	— (—)	5 (8)	12 (22)		
	w.	2 (4)	3 (5)	2 (5)	— (—)	7 (14)			
E. Tuberculosis verr. cutis und Übergangsformen	m.	7 (9)	1 (5)	1 (1)	— (—)	9 (15)	14 (24)		
	w.	2 (2)	1 (2)	1 (3)	1 (2)	5 (9)			
		52 (88)	30 (69)	13 (33)	5 (10)	100 (200)			
		82 (157)		18 (43)					

Tabelle II.

Alter in Jahren	Geschlecht	Lupus vulgaris, auf eine Körperregion beschränkt oh. Schleimhauterkrank. Lungentuberkulose			Lupus vulgaris, auf eine Körperregion beschränkt mit Schleimhauterkrank. Lungentuberkulose			Disseminierter Lupus vulgaris Lungentuberkulose			Skrofuloderma Lungentuberkulose			Tub. cutis verrucosa + Übergangsformen Lungentuberkulose			Summe	
		o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.		
1—10	männl.	2 (2)	— (—)	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	2 (2)	— (—)	— (—)	1 (1)	1 (1)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	7 (8)	12 (17)
	weibl.	3 (5)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	5 (9)	
11—20	männl.	3 (11)	— (—)	— (—)	5 (8)	— (—)	— (—)	1 (3)	— (—)	— (—)	2 (3)	— (—)	— (—)	1 (3)	— (—)	— (—)	12 (28)	29 (65)
	weibl.	2 (4)	2 (2)	— (—)	4 (11)	1 (2)	— (1)	5 (8)	— (—)	— (1)	2 (5)	1 (1)	— (—)	— (1)	— (1)	— (—)	17 (37)	
21—30	männl.	1 (4)	— (1)	— (—)	5 (10)	1 (2)	— (1)	— (2)	— (—)	— (—)	1 (3)	— (—)	— (—)	2 (3)	— (—)	— (—)	10 (26)	21 (51)
	weibl.	4 (6)	— (1)	1 (1)	2 (9)	1 (3)	— (1)	1 (1)	— (—)	— (—)	1 (1)	1 (2)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	11 (25)	
31—40	männl.	— (—)	1 (1)	— (—)	1 (1)	— (2)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (3)	1 (1)	— (—)	4 (8)	13 (26)
	weibl.	4 (8)	— (—)	— (—)	1 (3)	— (1)	2 (2)	— (1)	— (—)	— (—)	1 (2)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	9 (18)	
41—50	männl.	2 (3)	— (1)	— (—)	— (—)	1 (2)	— (—)	2 (2)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	6 (9)	14 (20)
	weibl.	1 (1)	— (—)	— (—)	5 (5)	1 (1)	— (—)	— (1)	— (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (1)	8 (11)	
51—60	männl.	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (2)	— (—)	— (—)	1 (3)	9 (17)
	weibl.	— (—)	— (—)	— (—)	5 (6)	— (2)	1 (1)	— (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (1)	— (—)	1 (1)	— (1)	1 (1)	8 (14)	
61—70	männl.	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	1 (1)	2 (4)
	weibl.	— (1)	— (—)	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	1 (3)	
Summe		22 (45)	3 (6)	1 (1)	29 (56)	5 (16)	3 (6)	11 (22)	— (1)	— (1)	9 (16)	3 (6)	— (—)	11 (18)	2 (4)	1 (2)	100 (200)	
		26 (52)			37 (78)			11 (24)			12 (22)			14 (24)				

Tabelle III.

Tuberkuloderm besteht Jahre	Geschlecht	Lupus vulgaris, auf eine Körperregion beschränkt — ohne Schleimhauterkrankung, Lungentuberkulose			Lupus vulgaris, auf eine Körperregion beschränkt — mit Schleimhauterkrankung, Lungentuberkulose			Disseminierter Lupus vulgaris, Lungentuberkulose			Skrofuloderma, Lungentuberkulose			Tub. verruc. cutis und Übergangsformen, Lungentuberkulose			Summe	
		o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.		
bis 5	männl.	6 (10)	— (—)	— (—)	6 (9)	1 (5)	— (—)	2 (2)	— (—)	— (—)	3 (6)	1 (1)	— (—)	7 (11)	1 (1)	— (—)	27 (45)	65 (115)
	weibl.	8 (15)	2 (8)	1 (1)	14 (24)	2 (4)	3 (5)	1 (3)	— (—)	— (—)	4 (6)	1 (3)	— (—)	2 (3)	— (2)	— (1)	38 (70)	
6—10	männl.	— (7)	— (—)	— (—)	1 (7)	— (—)	— (—)	— (2)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (2)	— (—)	— (—)	2 (18)	13 (43)
	weibl.	3 (5)	— (—)	— (—)	2 (7)	1 (2)	— (—)	4 (5)	— (1)	— (1)	— (2)	1 (2)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	11 (25)	
11—15	männl.	1 (2)	— (—)	— (—)	4 (4)	1 (1)	— (1)	1 (2)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	7 (11)	11 (17)
	weibl.	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (1)	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	1 (1)	4 (6)	
16—20	männl.	— (—)	1 (2)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	2 (4)	4 (12)
	weibl.	1 (1)	— (—)	— (—)	— (2)	— (1)	— (—)	1 (4)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	2 (8)	
21—25	männl.	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	2 (4)
	weibl.	1 (1)	— (—)	— (—)	1 (2)	— (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	2 (4)	
26—30	männl.	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	— (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (2)	1 (5)
	weibl.	— (2)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	1 (3)	
31—35	männl.	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	1 (1)
	weibl.	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	
36—40	männl.	1 (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	2 (2)	3 (3)
	weibl.	1 (1)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	
		22 (45)	3 (6)	1 (1)	29 (56)	5 (16)	3 (6)	11 (22)	— (1)	— (1)	9 (16)	3 (6)	— (—)	11 (18)	2 (4)	1 (2)	100 (200)	
		26 (52)			37 (78)			11 (24)			12 (22)			14 (24)				

Tabelle IV.

	Geschlecht	Lupus vulgaris, auf eine Körperregion beschränkt — ohne Schleimhauterkrankung, Lungentuberkulose			Lupus vulgaris, auf eine Körperregion beschränkt — mit Schleimhauterkrankung, Lungentuberkulose			Disseminierter Lupus vulgaris Lungentuberkulose			Skrofuloderma, Lungentuberkulose			Tub. verruc. cutis und Übergangsformen, Lungentuberkulose			Summe	
		o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.	o. B.	ind.	progr.		
Landbewohner	m.	5 (8)	— (2)	— (—)	8 (12)	1 (2)	— (—)	3 (5)	— (—)	— (—)	2 (3)	1 (1)	— (—)	6 (8)	1 (1)	— (—)	27 (42)	59 (112)
	w.	7 (12)	1 (2)	1 (1)	11 (24)	3 (8)	3 (5)	2 (6)	— (1)	— (1)	— (3)	1 (1)	— (—)	2 (3)	— (1)	1 (2)	32 (70)	
Stadtbewohner	m.	3 (12)	1 (1)	— (—)	3 (8)	1 (5)	— (1)	2 (4)	— (—)	— (—)	2 (4)	— (—)	— (—)	2 (6)	— (—)	— (—)	14 (41)	41 (88)
	w.	7 (13)	1 (1)	— (—)	7 (12)	— (1)	— (—)	4 (7)	— (—)	— (—)	5 (6)	1 (4)	— (—)	1 (1)	1 (2)	— (—)	27 (47)	
Summe		22 (45)	3 (6)	1 (1)	29 (56)	5 (16)	3 (6)	11 (22)	— (1)	— (1)	9 (16)	3 (6)	— (—)	11 (18)	2 (4)	1 (2)	100 (200)	
		26 (52)			37 (78)			11 (24)			12 (22)			14 (24)				

II. und III. Wie schon früher gesagt, haben diese Zusammenstellungen nur methodologischen Wert und können nur bei einem gleichartig untersuchten um ein Vielfaches größeren Material brauchbare Resultate ergeben. Ich möchte nur den einen Befund hervorheben, der dieses Mal noch erheblich ausdrucksvoller hervortritt: bei *progressiven* Lungentuberkulosen der Tuberkulodermkranken besteht das Tuberkuloderm meistens erst relativ kurze Zeit. Von zehn schweren Formen der Lungentuberkulose finden sich sieben in Fällen, in denen die Hauttuberkulose bis höchstens 5 Jahre besteht.

IV. Auch hier bestätigen die Ergebnisse des zweiten Hundert die des ersten. Die Zahl der tuberkulösen Erkrankung der Lungen bei Hauttuberkulose sind bei der *Landbevölkerung* absolut und prozentual wesentlich höher als bei der *Stadtbevölkerung*. Von 59 Landbewohnern sind dieses Mal 13 mit einer tuberkulösen Lungenaffektion behaftet, davon 5 mit einer progressiven. Für die Stadtbewohner lauten die entsprechenden Zahlen 41, 5, 0. Für die Gesamtzahl von 200 Hauttuberkulösen ergeben sich: *Landbewohner* 112, davon 28 lungentuberkulös, hiervon 9 mit einem progressiven Prozeß, *Stadtbewohner* 88, 15, 1. Bei der *weiblichen Landbevölkerung* ist die Zahl der *Lungentuberkulosen* bei an Hauttuberkulose Erkrankten am häufigsten, und vor allem stellt sie fast ausschließlich das Kontingent der schweren Formen der Lungenerkrankung.

Auf weitere Erörterungen einzugehen erscheint mir noch immer verfrüht.



Die Wassermannsche Reaktion mit Liquor und anschließende Extraktuntersuchungen.

Von

Doz. Dr. **Pavel Šavnik** und Dr. **Fr. Kogoj.**

(Aus der Böhmischen Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. Dr. *Šamberger*].)

(Eingegangen am 25. Februar 1922.)

Nachdem die WaR. keine Reaktion im eigentlichen Sinne darstellt, sondern wie *Šavnik*[1]) betont, immer nur einen Vergleich im Verhalten von luetischen und nichtluetischen Seren gestattet, ist es grundsätzlich gleichgültig, mit welchen Stammdosen man arbeitet (Original-Volldosen, halbe Dosen, Tropfenmethode), da es bei jedem einzelnen Versuche nur auf die genaueste Einstellung der einzelnen Reagenzien aufeinander ankommt.

Die Modifikationen der Originalmethode, von welchen einige zwar Verfeinerung brachten (u. a. *R. Müller*, *Hecht*, *Stern*, *Kaup*) und spezifische Resultate auch dort noch herausholten, wo die Originalmethode negative Resultate zeitigte, hatten zur Folge, daß mit der „Breite der Reaktion" auch die Fehlerquellen größer geworden sind [*Dieudonné*[2])]. Um diese zu vermeiden, zugleich aber auf die feineren Ausschläge nicht verzichten zu müssen, wurden Forderungen laut, die Seren aktiv und inaktiv [*M. Stern*[3]), *Rocha Pereira*[4]), *Busila*[5]), *Berczellev*[6]), *Ronchese*[7]) usw.] und mit mehreren Extrakten [*R. Müller*[8]), *Geber*[9]) u. a.] zu untersuchen. So forderte *Šavnik*[1]) in seiner Arbeit auf Grund vergleichender Studien mit Tierseren für die Untersuchung jedes Serums, außer dem Arbeiten mit einer größeren Anzahl (je 6—8) sicher positiv und sicher negativ reagierender Kontrollseren und außer der vor jedem Experimente vorzunehmenden Titration der in Verwendung stehenden Komponenten, Parallelversuche mit mindestens zwei Extrakten [evtl. *Müller*schem Extrakt[10])] und dies mit aktivem und inaktiviertem Serum. Wir arbeiten im Prinzipe nach *R. Müller*[10]). *Müller* arbeitet mit einer 50% Hammelblutkörperchenaufschwemmung, wir mit einer 25%, wobei wir jedoch konsequent als Base ein ccm physiologische Kochsalzlösung verwenden. Das größte Gewicht legen wir darauf, daß wir bei jedem Versuche als *höchste* Extraktdose die vor jedem Experimente zu bestimmende Extrakt*grenzdose* verwenden.

Damit trachten wir einen evtl. Komplementüberschuß auszugleichen. Für die Untersuchung *der inaktivierten Seren* erwies sich die *4—5fache* Menge der bei der Untersuchung des aktiven Serums verwendeten Dosis als die brauchbarste. Auf Grund der bei dieser Anordnung erzielten Resultate darf erst das Endresultat abgegeben werden, wobei das größte Augenmerk auf die evtl. sich ergebenden widersprechenden Einzelresultate zu richten ist. Arbeiteten wir auf diese Art, so erhielten wir bei der Untersuchung von Seren immer brauchbare Resultate.

Anders verhielt es sich mit unseren WaR.-Untersuchungen der Lumbalflüssigkeit. Die von *A. Hauptmann*[11]) inaugurierte Untersuchung des Liquors in steigenden Dosen bis zur Volldosis fand rasch Eingang. Mit dem Hinweise darauf, daß der Liquor kein Komplement enthält, ist es nach *Wassermann* und *Lange*[12]) nicht nötig, die Spinalflüssigkeit zu inaktivieren. *Weil* und *Kafka*[13]) wiesen nach, daß Komplement im Liquor unter gewissen Umständen vorhanden sein kann. Daraus würde aber folgen, daß die Cerebrospinalflüssigkeit analog dem Serum auch im inaktivierten Zustande untersucht werden muß. Diese Forderung finden wir bereits im Jahre 1913 bei *Plaut, Rehm* und *Schottmüller*[14]) im Kapitel über die Technik der WaR. im Liquor, obwohl sie annehmen, daß „der Liquor im allgemeinen weder Komplement noch hämolytische Amboceptoren enthält“. Auch bei *Boas*[15]) finden wir dieselbe Forderung mit dem Hinweis auf die Untersuchungen von *Weil* und *Kafka* sowie *Lesser*[16]), der über das Vorkommen unspezifischer Hemmungen bei der Untersuchung aktiver Spinalflüssigkeit berichtete. Ähnliche Befunde erhoben im Laufe der Jahre auch andere Autoren, u. a. *Kraemer*[17]) und *Lorenz*[18]). Allerdings fehlt die Angabe, ob sich die Resultate auf aktive oder inaktivierte Liquores beziehen. *Lesser*[19]) vermutet, daß mit aktivem Liquor gearbeitet wurde, wie das ja wohl in den meisten Laboratorien noch bis vor kurzem geübt wurde. Daß es unter gewissen pathologischen Verhältnissen Unterschiede zwischen aktiven und inaktivierten Liquores geben kann, erwähnt *Rizzo*[20]). Im vorigen Jahre wurde die Frage über das Inaktivieren des Liquors wieder lebhaft erörtert. Es ist *Lesser*[21]), der mit dem Hinweise auf unspezifische Resultate mit aktivem Liquor das Inaktivieren verlangt, das seiner Ansicht nach Stoffe ausschaltet, die die Spezifizität der WaR. stören. Ihm schließen sich in bezug auf die unspezifischen Resultate mit aktivem Liquor *Eicke* und *Löwenberg*[22]) an; diese Autoren fanden aber auch ein verschiedenes Verhalten des aktiven und inaktivierten Liquors bei sekundärer Lues, Lues latens, Lues cerebri, Tabes dorsalis und progressiver Paralyse, so zwar, daß sie in einer relativ hohen Prozentzahl mit inaktiviertem Liquor abgeschwächte, bei sekundärer Lues sogar in mehr als der Hälfte der Fälle bis ins Negative gehende Ausschläge erhielten, während



der aktive Liquor positiv reagierte. Diese Tatsache versuchten die Autoren sogar prognostisch zu verwerten. *Kafka*[23]) verlangt aktive und inaktive Untersuchung des Liquors, da er die bei aktivem Liquor auftretenden Eigenhemmungen nach dem Inaktivieren verschwinden sah. Unspezifische Hemmungen mit aktivem Liquor fand auch *Langer*[24]) bei Säuglingen. Noch weiter geht *Eicke*[25]), der die Inaktivierung bei verschiedenen Hitzegraden vornimmt und konstatieren kann, daß bei mehr als 56° die positive Reaktion abgeschwächt werden kann, eine Tatsache, die wir bestätigen können. Es soll gleich hier erwähnt werden, daß auch wir bei unseren Liquoruntersuchungen, allerdings bis jetzt nur in 2 Fällen, ein verschiedenes Resultat mit aktiver und inaktivierter Cerebrospinalflüssigkeit sahen, in dem Sinne, daß der aktive Liquor schwach positiv bzw. komplett positiv, der inaktivierte jedoch negativ reagiert hat. In dem ersten Falle reagierte der aktive Liquor schwach positiv, der inaktivierte negativ. Goldsol normal. (Klinisch und anamnestisch quoad Lues keine Symptome bzw. Anhaltspunkte.) Im zweiten Falle reagierte der aktive Liquor komplett positiv, der inaktivierte negativ. (Tabes incipiens.) Goldsol: violettblaue Verfärbung in den ersten sechs Eprouvetten. In dem ersten Falle würde es sich demnach um eine Pseudoreaktion im aktiven Zustande handeln, der zweite Fall würde dagegen zeigen, daß wir beim Liquor, ähnlich wie beim Serum, mit aktivem und inaktiviertem Liquor arbeiten müssen. Daß wir bis jetzt nur in 2 Fällen diesbezügliche Unterschiede bemerken konnten, liegt vielleicht an unserem Material, das zu seinem weitaus überwiegenden Teile aus Fällen mit Affektionen des Nervensystems einschließlich Lues cerebri, Tabes dorsalis und progressiver Paralyse bestand und Fälle von primärer, sekundärer und tertiärer Lues fast ganz vermissen ließ. Unter allen untersuchten Liquores fanden wir nur einmal bei einem aktiven Liquor eine schwache Eigenhemmung, die schon nach kurzem Stehen verschwand.

Bei der heute immer mehr durchdringenden Ansicht über die große Wichtigkeit der Untersuchung der Lumbalflüssigkeit war unser ganzes Bestreben darauf gerichtet, auch für Liquoruntersuchungen eine ähnliche präzise Anordnung zu finden wie für die Serumuntersuchungen.

Wir arbeiteten mit aktivem und inaktiviertem Liquor, wobei wir als höchste Liquordose für den aktiven Liquor das 5fache der bei den inaktivierten Serumuntersuchungen angewendeten Dose, für den inaktivierten Liquor (analog wie für das Serum), das 4fache der beim aktiven Liquor angewendeten Menge verwendeten. Die Größe der Extraktdose blieb dieselbe wie bei der Untersuchung von inaktiviertem Serum.

Sofort, als wir anfingen, auf diese Art alle Liquores in aktivem und inaktiviertem Zustande zu untersuchen, bemerkten wir statt einer



evtl. Abschwächung des Resultates bei inaktivierten Liquores, in einer ganzen Reihe von aktiv negativ reagierenden Fällen, inaktiv eine Verstärkung des Resultates, und zwar so, daß die positiven Resultate sich *von den kleinen zu den größeren Liquordosen aufsteigend abschwächten, um schließlich ins Negative überzugehen.* Es sah also ein solches WaR.-Liquorresultat z. B. folgendermaßen aus*):

Aktiv:			*Inaktiv:*		
Li.	L. E.		Li.	L. E.	
1°	12°	neg.	1°	12°	+++
13°	12°	neg.	5°	12°	—+
20°	12°	neg.	7°	12°	——+
			10°—80°	12°	neg.

In beiden Fällen keine Eigenhemmung.

Bemerkt muß werden, daß bei aktiven negativen Liquores ein solches Verhalten viel seltener und nur in weniger ausgesprochener Weise zu beobachten war. Es ist ohne weiteres klar, daß ein Arbeiten ausschließlich mit inaktivierten Liquores, die in negativen Fällen in kleinen Dosen eine komplett positive Reaktion aufweisen können, welche sich erst bei höheren Dosen in eine negative verwandelt, zu einem ganz fraglichen oder falschen Resultate führen kann, wenn man nicht genug hohe Li.-Dosen verwendet.

Daß negative inaktivierte Liquores (hier und da auch aktive) bei niederen Dosen positiv reagieren können, erklärten wir uns durch ein schlechtes Ineinandergreifen der aufeinander nicht eingestellten bei der Reaktion in Anwendung gebrachten Komponenten und entschlossen uns deshalb, die Extraktdose für die Liquores an einer Serie von sicher positiven und sicher negativen Lumbalflüssigkeiten auszuwerten, ganz ähnlich, wie wir es für die Seren zu tun gewohnt sind. Das Ergebnis war in zweifacher Weise bemerkenswert: 1. Ergab sich, daß man zur Liquoruntersuchung nicht dieselben Extraktdosen verwenden soll wie für die Seren, und zwar lagen die Extraktdosen für die aktiven Liquores höher als die bei den aktiven Seren, aber niederer als die bei den inaktivierten Seren verwendeten. Bei den inaktivierten Liquores und inaktivierten Seren lagen die verwendeten Extraktdosen annähernd in derselben Höhe. 2. Sahen wir auch hier, daß besonders inaktivierte

*) Wir gebrauchen folgende Abkürzungen:

Liquor	Li.	Angedeutete Hemmung	——+
Serum	S.	Negativ	neg.
Komplement	K.	Alkohol. Lues-Leber-Extrakt	L. E.
Amboceptor	A.	Alkohol. Cholesterin-Extrakt	Ch. E.
25% Hammelblutkörperchenaufschwemmung	r. Bl.	Alkohol. Normal-Extrakt	N. E.
Komplett positiv	++++	Aktiv	akt.
Schwach positiv	—+	Inaktiv	inakt.
		1 Tropfen	I°



Liquores in kleinen Liquor- und entsprechenden Extraktdosen positiv reagieren können, um erst bei höheren Liquordosen ins Negative überzugehen.

Von den ausgeführten Liquortitrationen wollen wir die mit den L. E., *Gans*, Op. 5 und Op. 6 (beide an einem großen Kontrollmateriale ausprobiert), auf welche sich auch unsere späteren Versuche beziehen, insoweit nicht ausdrücklich ein anderer Extrakt angegeben wird, anführen.

Der L. E. Op. 5 ergab als Gebrauchsdose:

für Serum-WaR.:	akt.:	2° (bei 1° S.)
	inakt.:	8°—10° (bei 4° S.)
für Liquor-WaR.:	akt.:	7° (bei 5°—20° Li.)
	inakt.:	12° (bei 10°—80° Li.)

Der L. E. Op. 6 ergab:

für Serum-WaR.:	akt.:	2° (bei 1° S.)
	inakt.:	7°—9° (bei 4° S.)
für Liquor-WaR.:	akt.:	6° (bei 5°—20° Li.)
	inakt.:	8° (bei 5°—80° Li.)

Die Extraktdose bildet die Maximalzahl der Tropfen, welche mit negativem Liquor überall noch negativ reagierten; selbstverständlich müssen positive Liquores mit dieser Tropfenanzahl immer schon positiv reagieren. (Schwach positive Liquores eingerechnet.) Als kleinste Liquordose wird bei den Liquores diejenige gewählt, die mit der entsprechenden Extraktdose bei positiven Liquores positiv reagiert, welche jedoch bei negativen Liquores *nicht mehr* die Erscheinung der positiven Ausschläge mit kleinen Liquordosen aufweist. Nachdem wir mit derart ausgewerteten Dosen die Liquoruntersuchungen anstellten, bekamen wir ausnahmslos brauchbare Liquor-WaR.-Resultate.

Es muß also für die WaR. mit Liquor gefordert werden:

1. Die Austitrierung der Extrakt- und zugleich auch Liquordose an einer Serie von sicher positiven und sicher negativen Liquores.

2. Das Arbeiten mit aktivem und inaktiviertem Liquor, womöglich parallel mit zwei Extrakten.

Ob auch eine Untersuchung des bei verschiedenen Graden inaktivierten Liquors für die Praxis gefordert werden muß, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Die Erfüllung dieser Forderungen machte uns die WaR. mit Liquor zu einem gerade so sicher arbeitendem Experiment, wie es die WaR. mit Serum ist.

Untersuchungen mit Seren, ausgeführt mit L.E. (*Gans* Op. 6.) und der entsprechenden austitrierten Extraktdose (akt. 2°, inakt. 9°), mit negativem Serum in zu kleinen Dosen (akt. $^1/_4$°, $^1/_2$°, $^3/_4$° und 1°



inakt. 1°, 2°, 3° und 4°), ergaben erwartungsgemäß den bei den Liquores erhobenen Befunden ganz analoge, nur weniger stark ausgesprochene Resultate. Die aktiven negativen Seren gaben in den zu kleinen Dosen angedeutete, die inaktiven negativen Seren schwach positive Resultate. Daraus konnten wir schließen, daß die bei den zu kleinen Serum- bzw. Liquordosen vorkommenden schwach positiven Resultate sich auf denselben Ursprung zurückführen lassen, und erklärten uns dies durch die im Vergleiche zur Extraktmenge zu kleinen Serum- bzw. Liquordosen. Der Grund wäre also im Extrakt gelegen, dessen eigenhemmende Wirkung auf diese Art und Weise zum Ausdruck käme. Die Eigenhemmung des Extraktes ist eine bekannte Tatsache, auf die schon *Wassermann* und *Lange*[12]) hinwiesen und deshalb vor jeder WaR. die Bestimmung der antikomplementären Wirkung des Extraktes verlangten. Im gegebenen Falle lag die eigenhemmende Dose bei ca. 9°, also der Dose, die beim Experiment mit inaktiviertem Serum statt einer positiven (eigenhemmenden) mit jeder beliebig großen Serie von negativen Kontrollseren noch immer eine negative Reaktion ergab. Durch dieses Verhalten aufmerksam gemacht, stellten wir mit negativen inaktivierten Seren WaR. an, bei denen wir eine weit über die erste Eigenhemmungsdose gehende Extraktmenge verwendeten; dabei war jedoch die angewendete Serummenge selbstverständlich auch entsprechend größer. Statt 4° hatten wir 8° negatives inaktiviertes Serum, und statt 7—9° nahmen wir 8, 12, 14, 16, 18, 20° L.E. und erhielten auch damit rein negative Resultate. Es gab also die die Eigenhemmungsanfangsdose weit überschreitende Menge von L.E. negative Resultate, die Eigenhemmung des L.E. kam nicht mehr zum Ausdruck, sie mußte durch irgendeinen im Serum gelegten Stoff aufgehoben bzw. paralysiert worden sein. [Daß die Normalsera teilweise die hemmende Wirkung der Extrakte aufzuheben vermögen, betont *Kaup*[26]).]

Wir können also zusammenfassend sagen: *Es kommt, was den Extrakt anlangt, bei der Ausführung der WaR. nicht so sehr auf die Bestimmung der eigenhemmenden Extraktdose an, wenn wir die Extraktmenge gegen die verwendete Serum-, bzw. Liquormenge genau austitrieren, d. h. man darf bei der entsprechenden Serum- bzw. Liquormenge die eigenhemmende Extraktdose evtl. erreichen bzw. überschreiten.*

Wir sahen, daß bei aktiven Seren und etwas stärker bei aktiven Liquores in kleineren als den gegen den Extrakt austitrierten Serum- bzw. Liquordosen angedeutete bzw. schwach positive Resultate auftreten können. Bei inaktivierten Seren und noch stärker bei inaktivierten Liquores tritt diese Erscheinung in noch ausgesprochener Weise hervor. In beiden Fällen verschwindet diese Erscheinung, wenn man die austitrierten Serum- bzw. Liquordosen verwendet. Bei den inaktivierten Seren und Liquores könnten wir uns dies zwanglos erklären:



Serum oder Liquor in genügender Menge, bzw. die in ihm vorhandenen Stoffe, paralysieren bzw. heben die im Extrakt vorhandene Eigenhemmungswirkung auf. Beim aktiven Serum bzw. Liquor sehen wir dagegen trotzdem schwach positive Reaktionen bei zu kleinen Serum- bzw. Liquordosen, obwohl wir dabei eine Extraktmenge anwenden, die nicht bis an die Anfangsdosis der Eigenhemmung reicht. Hier waren wir gezwungen anzunehmen, daß die im Verhältnis zu der Extraktdose zu kleine aktive Serum- bzw. Liquormenge das Eigenhemmungsvermögen des Extraktes verursache. Durch die zur Extraktdose in richtigem Verhältnis stehenden aktiven Serum- bzw. Liquordosen wird dieses Eigenhemmungsvermögen aber wieder aufgehoben. Demnach müßten wir jedoch im aktiven Serum bzw. Liquor zwei verschiedene Stoffe annehmen: Einen, der die Eigenschaft hätte, die Eigenhemmung des Extraktes schon in niederen Dosen zu verursachen, und einen anderen, der die Eigenschaft hätte, die Eigenhemmung des Extraktes aufzuheben. Dieser letztere käme erst bei den im zum Extrakt richtigen Verhältnis stehenden Serum- bzw. Liquormengen zur Geltung. Oder: Ist es vielleicht ein und derselbe im Serum vorhandene Stoff, der in kleinen Dosen die eigenhemmende Wirkung des Extraktes begünstigt, in größeren aber zunichte macht? Ungeachtet dessen, daß die erste Erklärung sehr gezwungen erscheint, macht die bekannte Erscheinung, daß *ein und derselbe* Stoff (Extrakt) in gewissen Dosen imstande ist, Lyse zu verursachen, in gewissen Dosen aber nicht, die zweite Erklärung wahrscheinlicher. Näheres über diese fraglichen Stoffe auszusagen oder auch nur zu vermuten, dürfte bei der fast vollkommenen Unkenntnis der Konstitution des Serums bzw. Liquors und Extraktes unmöglich und zwecklos sein. Nur zweierlei möchten wir noch bemerken: 1. es scheint, daß beim Inaktivieren des Serums bzw. des Liquors der Stoff, der die Eigenschaft hat, das Eigenhemmungsvermögen des Extraktes aufzuheben, wenigstens teilweise vernichtet wird: daher die im Verhältnis bei zu kleinen Serum- bzw. Liquordosen bei dem inaktivierten Serum bzw. Liquor stärker positiven Ergebnisse als bei aktivem Serum bzw. Liquor. 2. Im Liquor scheinen sich größere Mengen dieses fraglichen Stoffes zu befinden als im Serum, denn die positiven Resultate in den zu kleinen Dosen sind bei den Liquores ausgesprochener als bei den Seren.

Diesen Untersuchungen über die autohemmende Wirkung des Extraktes schlossen wir solche über die autolytische Wirkung des Extraktes an (E. + r. Bl.), deren Bestimmung bei der Ausführung der WaR. verlangt wird[27], [28]). Bei unseren L.E. lag die mehr oder minder selbstlösende Extraktdose bei ca. 8—13°, also wieder nahe der Dose, mit der wir bei inaktivierten Seren und Liquores arbeiteten, und



mit der wir bei einer beliebig großen Serie von sicher positiven Seren, bzw. Liquores positive Resultate bekamen. Das autolytische Vermögen der Extrakte [„das Durchschlagen der lytischen Kraft der Extrakte“, *Kaup*[26])] kam also bei der Anstellung der WaR. nicht zur Geltung. *Daraus folgt, daß man mit dem an Serien von bestimmt positiven und bestimmt negativen Kontrollseren, bzw. -liquores austitrierten Extrakt die autolytische Dose des Extraktes bei der Ausführung der WaR. verwenden darf.* Das Gesagte gilt speziell für die inaktivierten positiven Seren und Liquores. Bei den inaktivierten negativen Seren und Liquores kann man diese Erscheinung selbstverständlich nicht beobachten. Bei den aktiven Seren und Liquores kommt die selbstlösende Wirkung des Extraktes nicht in Betracht, da mit Extraktdosen gearbeitet wird, die eine lösende Wirkung noch nicht aufweisen.

Wir glauben, daß auch praktisch den obenerwähnten Befunden ein gewisser Wert beizulegen ist, indem sie uns deutlich zeigen, daß für die Richtigkeit der WaR. eine möglichst große Anzahl von negativen und verschieden stark positiven Kontrollseren bei jedem Versuche die Hauptsache ist. *Nur die richtigen Resultate der Kontrollseren sind für die Güte der WaR. ausschlaggebend.*

Bei den Untersuchungen, die wir anstellten, um die autolytische Dose des Extraktes zu bestimmen [u. a. *Kiss*[29]), *Kaup*[26])], beobachteten wir das Auftreten der hämolytischen Wirkung bei allen von uns untersuchten alkoholischen Extrakten (N.E., CH. E. und L.E.) in der Form einer nach unten und oben abgegrenzten lytischen Zone.

I. Tabelle (E. + r. Bl.).

L. E. (Op. 6)	r. Bl.		L. E. (Op. 5)	r. Bl.	
1°	1°	++++	1°	1°	++++
3°	1°	++++	3°—5°	1°	++++
5°	1°	+++	8°	1°	+
8°	1°	−−+	12°	1°	−+
11°	1°	neg.	15°	1°	++
13°	1°	−−+	20°	1°	+++
20°	1°	++++	30°—50°	1°	++++
30°—50°	1°	++++			

Tab. I sowie alle folgenden bringen nur Beispiele aus unserem diesbezüglichen Untersuchungsmaterial. Dieselben Versuche, ausgeführt mit N.E. und CH.E., zeigten die autohämolytische Wirkung des Extraktes erst bei weit höheren Dosen. Durchschnittlich konnten wir diese Erscheinung beobachten bei:

L. E.	bei ca. 8°—13°
N. E.	bei ca. 40°
Ch. E.	bei ca. 40°

Diese und alle folgenden Versuche wurden gleichzeitig mit der WaR. angestellt und gleichzeitig mit ihr abgelesen.

II. Tabelle (E. + r. Bl. + A.).

L. E.	r. Bl.	A.		N. E.	r. Bl.	A.	
1°	1°	1°	++++	1°	1°	1°	++++
3°—5°	1°	1°	++++	5°—20°	1°	1°	++++
8°	1°	1°	+++	30°	1°	1°	+++
12°	1°	1°	−−+	40°	1°	1°	−+
15°	1°	1°	−+	50°	1°	1°	+++
20°	1°	1°	+++	60°—70°	1°	1°	++++
25—40°	1°	1°	++++				

III. Tabelle (E. + r. Bl. + K.).

L. E.	r. Bl.	K.		N. E.	r. Bl.	K.	
1°	1°	1°	++++	1°	1°	1°	++++
5°—10°	1°	1°	++++	5°—25°	1°	1°	++++
15°	1°	1°	++	30°	1°	1°	+++
20°	1°	1°	−+	40°	1°	1°	−−+
25°	1°	1°	++	50°	1°	1°	+
30°	1°	1°	+++	60°—70°	1°	1°	++++
40°	1°	1°	++++				

Ch. E.	r. Bl.	K.	
1°	1°	1°	++++
5—20°	1°	1°	++++
30°	1°	1°	+++
40°	1°	1°	neg.
50°	1°	1°	−−+
60°	1°	1°	++
70°	1°	1°	++++

IV. Tabelle (S. + L. E. + r. Bl.)[1]

Positives Serum:		Negatives Serum:	
L. E.	**akt.:**	**L. E.**	**akt.:**
1°—15°	++++	1°—12°	++++
20°	−−+	15°—20°	−+
30°	+++	30°	+++
L. E.	**inakt.:**	**L. E.**	**inakt.:**
1°—20°	++++	1°—20°	++++
30°	−+	30°—40°	−+
40°	++	50°	++++
50°	++++		

V. Tabelle (Li. + L. E. + r. Bl.)[2]

Positiver Liquor:		Negativer Liquor:	
L. E.	**akt.:**	**L. E.**	**akt.:**
1°—10°	++++	1°—5°	++++
15°—20°	−−+	10°—15°	neg.
25°—30°	−+	20°—25°	−−+
40°	+++	30°	−+
		40°—50°	++++

[1]) Serumzusatz: akt.: 1°; inakt.: 4°. [2]) Liquorzusatz: akt.: 5°; inakt.: 5°.

L. E.	inakt.:
1°—10°	++++
15°	++
20°—30°	—+
40°	+++

L. E.	inakt.:
1°—5°	++++
10°	neg.
15°—25°	——+
30°	+
50°	++++

Wie uns die Tab. II—V zeigen, können wir nach Zusatz von A., K., S. oder Li. zwar keine prinzipiellen (die lytische Zone ist überall vorhanden), wohl aber graduelle Unterschiede beobachten. Kurz können wir sagen: Die alkoholischen Extrakte weisen eine lytische Zone auf, welche auch nach Zusatz von Amboceptor, Komplement, Serum und nach unseren Erfahrungen auch nach Zusatz von Liquor nicht verschwindet. Zugleich müssen wir betonen, daß es sich ganz gleichbleibt, ob das Serum bzw. der Liquor aktiv oder inaktiviert, positiv oder negativ ist. Bei N.E. und CH.E. liegt die lytische Zone höher als bei L.E., und zwar so hoch, daß sie bei unseren WaR. nicht in Betracht kam. Nach Zusatz von Amboceptor scheint sich die lytische Wirkung der Extrakte, mindestens der L.E., um ein kleines nach oben zu verschieben. Nach Zusatz von Komplement wird diese Verschiebung deutlicher. Nach Zusatz von aktivem, positivem oder negativem Serum liegt die lytische Zone etwas höher als bei dem Stammversuche E. + r. Bl.; bei Zusatz von inaktiviertem positivem oder negativem Serum wird sie noch mehr verschoben und gewinnt zugleich an Breite. Nach Liquorzusatz, gleichgültig ob der Liquor aktiv oder inaktiviert, positiv oder negativ ist, können wir die lytische Zone in einer noch größeren Breite beobachten; ihre Höhe bleibt bei aktivem und inaktiviertem Liquor dieselbe.

Dieses Verhalten der Extrakte, die ihre lytische Wirkung auf Zusatz verschiedener Komponenten (A., K., S., Li.) verändern, (nach Zusatz von Liquor und inaktiviertem Serum z. B. diese in einer viel größeren Breite auftreten lassen, nach Zusatz von Amboceptor, Komplement und Serum die lytische Zone verschieben), zeigt, daß eine Bestimmung der lytischen Wirkung, wie sie gewöhnlich vorgenommen wird (nur durch den Versuch E. + r. Bl.), nicht genügt, und man, wie es *Kaup* übt, die lytische Zone der Extrakte auch durch Zugabe der einzelnen, evtl. mehrerer der bei der WaR. verwendeten Komponenten bestimmen müßte.

Zusammenfassend:

1. Im Verhältnis zu der Extraktdose zu kleine Serum- bzw. Liquordosen (besonders bei negativen inaktivierten Liquores) können falsche positive Resultate ergeben. Auch die Liquor-WaR. muß mit negativen und positiven Liquorkontrollen ausgeführt werden.

2. Die eigenhemmende Dose mindestens der luetischen Extrakte kann bei der Ausführung der WaR. bei entsprechend höheren Serum- bzw. Liquordosen erreicht bzw. überschritten werden, ohne zu falschen Resultaten zu führen.

3. Unter gleicher Voraussetzung kann auch die selbstlösende Dose der luetischen Extrakte verwendet werden.

Literatur.

[1]) *Šavnik*, Liječnički vijesnik (Org. d. kroat. u. slowen. Ärzteges.) 1919, Nr. 7. — [2]) *Dieudonné* und *Weichardt*, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 1918. 9. Aufl. — [3]) *Stern, M.*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **22**, Heft 2. 1914. — [4]) *Rocha Pereira*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 35. — [5]) *Busila*, Presse méd. 1915. — [6]) *Berczeller*, Feldärztl. Beilag. d. 2. A. 1917, Nr. 27 und 28. — [7]) *Ronchese*, Presse méd. 1917, Nr. 70. — [8]) *Müller*, Wien. med. Wochenschr. 1916, Nr. 28. — [9]) *Geber*, Dermatol. Wochenschr. 1916, Nr. 46. — [10]) *Müller*, Die Serodiagnose der Syphilis. 1913. — [11]) *Hauptmann, A.*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **42**, Heft 3 und 4. 1911. —[12]) *Wassermann* und *Lange*, in Bd. 7 von *Kolle* und *Wassermann*. — [13]) *Weil* und *Kafka*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 10 und 34. — [14]) *Plaut, Rehm* und *Schottmüller*, Leitfaden zur Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit 1913. — [15]) *Boas, H.*, Die Wassermannsche Reaktion. 2. Aufl. 1914. — [16]) *Lesser, Fr.*, zit. nach *H. Boas*, vide Nr. 15. — [17]) *Kraemer*, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 41. — [18]) *Lorenz*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **21**. — [19]) *Lesser, Fr.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **131**. 1921. — [20]) *Rizzo*, Arch. di biol. norm. e pathol. **44**, Heft 1—3. 1920. — [21]) vide 18. — [22]) *Eicke* und *Löwenberg*, Med. Klinik 1921, Nr. 14. — [23]) *Kafka*, Med. Klinik 1921, Nr. 34. — [24]) *Langer, H.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45. — [25]) *Eicke*, Med. Klinik 1921, Nr. 42. — [26]) *Kaup*, Arch. f. Hyg. **87**. 1918. — [27]) *Ascoli*, Grundriß der Serologie 1921. — [28]) *Gotschlich* und *Schürmann*, Leitfaden der Mikroparasitologie und Serologie. 1920. — [29]) *Kiss*, zit. nach *Kaup*, vide Nr. 26.



Über Teer-Melanose.

(Beitrag zu ihrer Klinik und Ursache, nebst einigen theoretischen Überlegungen der Pigmentfrage.)

Von

A. Kissmeyer.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Kopenhagen [Prof. *C. Rasch*].)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Februar 1922.)

Seitdem schon *Volkmann* (1874), *Henoch* (1874), *Tillmanns* (1881) und *Schuchardt* (1885) Hautcarcinome bei Teer- und Paraffinarbeitern beschrieben hatten (das war schon früher den englischen Ärzten bekannt), sind über dieses Thema zahlreiche Beobachtungen mitgeteilt worden, bis in der letzten Zeit die schönen experimentellen Arbeiten von *Yamagiwa* und *Ichikawa*, *Fibiger* und *Bang*, *Bloch* und *Dreifuss* die carcinomerzeugende Wirkung des Teers festgestellt haben. Es handelt sich bei diesen Versuchen bekanntlich um eine direkte Applikation des Stoffes durch oftmals wiederholte Bepinselung derselben Stelle der Haut mit Rohteer oder, wie in den jüngsten Versuchen von *Bloch* und *Dreifuss*, dessen Derivaten. Wenn man bei Menschen nach therapeutischer Applikation von Teer oder Teerderivaten, die ja eine so große Rolle in der Dermatologie spielen, niemals Cancerbildung gesehen hat, so liegt dies wohl nach dem eben Gesagten nicht so sehr in einer geringeren Disposition des Menschen, sondern daran, daß die Teerbehandlung nicht langdauernd und intensiv genug war, um die Haut zur Tumorbildung zu reizen, da alle Forscher darin übereinstimmen, daß die Einpinselungen häufig und durch sehr lange Zeit (Monate, halbe Jahre und länger) fortgesetzt werden müssen, um Carcinombildung zu erzeugen; das war wohl auch der Grund, warum *Hanau*, der als erster auf diesem Gebiet arbeitete, keine positiven Erfolge erzielen konnte.

Ein viel geringeres Interesse hat die schon von den ersten Forschern (*Volkmann* u. a.) beobachtete *Pigmentierung* der Haut bei Arbeitern, die der Einwirkung von Rohteer und den in diesem enthaltenen zahlreichen aromatischen Verbindungen (Benzolderivaten) ausgesetzt waren. Selbst in den modernsten Handbüchern, sowohl den dermatologischen



wie in solchen über Gewerbe- und Arbeiterkrankheiten, wird diese eigentümliche Anomalie gar nicht oder nur ganz kurz erwähnt. In der letzten Zeit hat die Pigmentfrage durch die bahnbrechenden Arbeiten von *Bruno Bloch* und seinen Mitarbeitern wieder besondere Beachtung gefunden; und für die Frage der toxischen Melanosen haben die zahlreichen Ersatzmittel der Kriegszeit reichliches Material ergeben, insbesondere auch die eigentümliche von *Riehl* 1917 beschriebene Melanose von noch unbekannter Ursache.

Ein an der hiesigen Universitätsklinik beobachteter Fall von Melanose hat mich veranlaßt, die Frage erneut zu bearbeiten und einige theoretische Erwägungen darüber mitzuteilen.

Die Pat. E. I., ein 26jähriges Mädchen aus Kopenhagen, war früher gesund. Seit 2 Jahren war sie an einer Fabrik mit Schmelzen und Kochen von Asphalt für elektrische Taschenelemente beschäftigt, wobei sie sich in einem mit stinkenden Dämpfen gefüllten Raum aufhält. Ihr Hautleiden hat sich ganz langsam und schleichend während des Sommers 1920 entwickelt; sie wurde in die Hautklinik im März 1921 aufgenommen. Sie hatte keine Medikamente genommen. Außer ihrem Hautleiden bot die Untersuchung der Pat. nichts Abnormes dar.

Die *Pigmentierung* war am stärksten am Halse und im Gesicht ausgesprochen, besonders an den prominierenden Stellen der Wangen, Nase und Kinn wie auch an den Seitenflächen des Halses; doch war auch die sonst bei Lichtpigmentierung am meisten geschonte Stelle unter dem Kinn pigmentiert (Abb. 1). Die Farbe war dunkel bräunlich-violett, nicht ganz diffus verteilt, indem sich einzelne hanfkorngroße wohlabgesetzte achromische Flecken besonders an den Wangen fanden. Die Farbe setzt sich zusammen teils aus Pigmentierung, teils aus Hyperämie, denn nach Anämisierung der Haut schwindet der violette Ton etwas. An den Händen und Unterarmen sieht man ähnliche doch etwas schwächere Pigmentierung. Keine Infiltrate oder Acneelemente werden in der pigmentierten Haut gefunden. Die Pigmentierung der Areolae mammae, Achselhöhlen und äußeren Geschlechtsteilen ist normal (die Pat. ist eine dunkle Brünette). Keine Haar- oder Nagelveränderungen, auch keine Zeichen endokriner Insuffizienz. Die Pat. wurde seitdem oftmals kontrolliert, ohne daß eine Abnahme der Pigmentierung wahrgenommen werden konnte.

Nach dem Entstehen und klinischen Aussehen des hier beschriebenen Hautleidens muß man meiner Meinung nach die Melanose als eine durch die Beschäftigung in Asphaltdämpfen erworbene ansehen. Solche Pigmentierungen bei mit Pech, Teer und anderen derartigen Produkten beschäftigten Arbeitern waren schon lange bekannt, haben aber besonders während der Kriegsjahre mit deren zahllosen „Ersatzmitteln" Aufmerksamkeit gefunden. Die Hautschädigungen dieser Arbeiter wurden schon früher beobachtet und von *Ehrmann*, *Oppenheim*, *E. Hoffmann* u. a. unter wesentlich drei Formen beschrieben; eine Hyperkeratose mit warzenähnlichen Bildungen, Pigmentierung und endlich die meist bekannte Form, eine mit schwarzen Comedonen einhergehende Acne, oft mit follikulären Keratosen, die sog. Teeracne, Acne picea; diese stetige Hautirritation verursacht nicht selten ein bedeutendes Jucken (Teerkrätze). Die keratotischen und



follikulären Formen mit Comedonenbildung wurden besonders auch bei Maschinisten und anderen die mit Schmieröl (Solaröl) in Berührung kommen, beschrieben und als Dermatitis vaselinica benannt, wobei follikuläre Vaselindermatitiden vorkommen, die einem Lichen pilaris (Pityriasis rubra pilaris) sehr ähnlich sind (*Oppenheim* u. a.); aber auch bei Schmieröldermatitiden ist von *Oppenheim*, *E. Hoffmann* und *Habermann*, *Galewsky* u. a. melanotische Verfärbung der Haut beschrieben worden. So sah *E. Hoffmann* bei Lokomotivheizern, die mit Schmierölersatz arbeiteten, sowohl eine follikuläre Affektion, wie



Abb. 1.

eine bronze- bis schokoladefarbige Melanose der Haut, wesentlich an den lichtausgesetzten Stellen, Gesicht und Armen. Es war auch *Hoffmann*, der 1908 bei Berliner Industriearbeitern eine Teermelanose beschreiben konnte. Während des Krieges haben diese Fälle sich angehäuft und sind von *Hoffmann* und *Zurhelle*, *Galewsky*, *Arnstein*, *Herxheimer* und *Nathan* (bei Einatmen von ,,Carboneol''), *Meirowsky* (bei Einatmen von ,,Goudron''), *Kraemer* (durch Einatmen von Teerdämpfen), *O'Donovan* u. a. beschrieben; *Hoffmann* und *Zurhelles* Fall bei einer 60jährigen Frau war meinem Fall auffallend ähnlich, *Arnsteins* Patient hatte sich, wie meine, mit Herstellung von Trockenelementen für Taschenlampen befaßt. Das ganze Bild nennt *Hoffmann* Melanodermitis toxica.

Dann wurden im Jahre 1917 von *Riehl* einige Fälle von einer bisher nicht beobachteten Melanoseform beschrieben, mit wesentlich am Gesicht und den Armen lokalisierter Pigmentierung von weniger intensiver Farbe als in den obenerwähnten Fällen, von wesentlich follikulärer Anordnung, leicht schuppend, ohne Schleimhautveränderungen. Ätiologisch wurden von *Riehl* äußere Reizmomente ausgeschlossen und die Ursache vielmehr in den zahlreichen Nahrungsersatzmitteln der Kriegsjahre gesucht. Solche Fälle sind später von *Gross*, *Nobl*, *Blaschko* u. a. gesehen, und *Kerl* konnte 1921 siebzehn an der *Riehl*schen Klinik beobachtete Fälle mitteilen. Über deren Ätiologie konnte man sich bis jetzt nicht einigen. Während *Riehl* selbst auf dem Standpunkt verblieb, daß die von ihm beschriebene Melanodermie wahrscheinlich aus einer inneren Ursache, möglicherweise den Nahrungsmitteln, stammte, wurde von anderen Autoren unreines Paraffin oder Teer (auch Seifen) ätiologisch in Betracht genommen. Gegen die Vermutung *Riehls*, daß eine dem *Bloch*schen Dopa nahestehende Substanz die Veränderungen auslöse, führt *Stoltz* an, daß eben in Erfurt, wo die Puffbohne (das Dopa wird aus der Vicia faba gewonnen) auch in Friedenszeiten genossen wurde, eine solche Affektion nie beobachtet war. (Das Dopa ist doch nur in den Schalen der Bohnen vorhanden, die nie genossen werden.) Nicht nur klinisch (an Einzelheiten verweise ich auf die vorzügliche Arbeit von *Kerl* im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**, 1921, S. 435), sondern auch histologisch besteht doch ein Unterschied zwischen den schon längst bekannten Teermelanosen und der *Riehl*schen Melanose. Bei dieser letzten findet man in der Epidermis fast gar keine Veränderungen, und einen Pigmentgehalt, der nicht vermehrt ist; dagegen im Papillarkörperchen ein unten ziemlich scharf abgesetztes Rundzelleninfiltrat, mit zahlreichen großen pigmentführenden Zellen, die hauptsächlich oberflächlich im Infiltrat liegen. Bei der Teermelanose fanden dagegen *Hoffmann* und *Zurhelle* ein ausgesprochenes Ödem der Epidermis mit Vakuolisierung der Basalzellenschicht, dabei ein loses Infiltrat im Papillarkörper mit reichlichen Chromatophoren; in der Epidermis auch hier nur geringe Pigmentierung; nur bei der „Goudronmelanose“ von *Meirowsky* wurde in der Epidermis eine stark vermehrte Pigmentierung sämtlicher Zellen bis zu der Hornschicht gefunden. In dem Fall von *Hoffmann* und *Zurhelle* wurde auch Dopareaktion ausgeführt und dabei eine positive Dopafärbung der Basalzellenschicht gefunden, keine Reaktion der cutanen Pigmentzellen.

In meinem Fall wurde Excision unter dem Unterkiefer zur *histologischen Untersuchung* gemacht.

Die Epidermis ist von normaler Breite; die Oberfläche ganz leicht hyperkeratotisch, indem einige ganz dünne lose Hornlamellen über eine einreihige Körnerzellenschicht liegen. Die Retezellen sind meistens normal in Größe und



Anzahl; an einzelnen Stellen im Präparate besteht doch eine deutliche Spongiose, ein Ödem, das an einigen Stellen sowohl die Stachelzellenschicht als die Basalzellen befällt, Vakuolisierung hervorruft und die Grenze zwischen Epidermis und Corium verwischt. Die Basalzellen enthalten nur sehr weniges Pigment; nur bei Inspektion der Zellen mit Immersionsvergrößerung sieht man in den Basalzellen ein ganz feines stäubiges Pigment im Protoplasma; in den oberen Zellreihen ist Pigment überhaupt nicht zu sehen.

Im Papillarkörperchen sieht man teils eine geringe diffuse, an einzelnen Stellen doch etwas dickere Infiltration von Zellen, die meistens ganz dicht unter der Epidermisgrenze in einem lockeren ödematösen Bindegewebe liegen, teils hier im Papillarkörper wie auch in dem mittleren Corium ein nicht besonders aus-

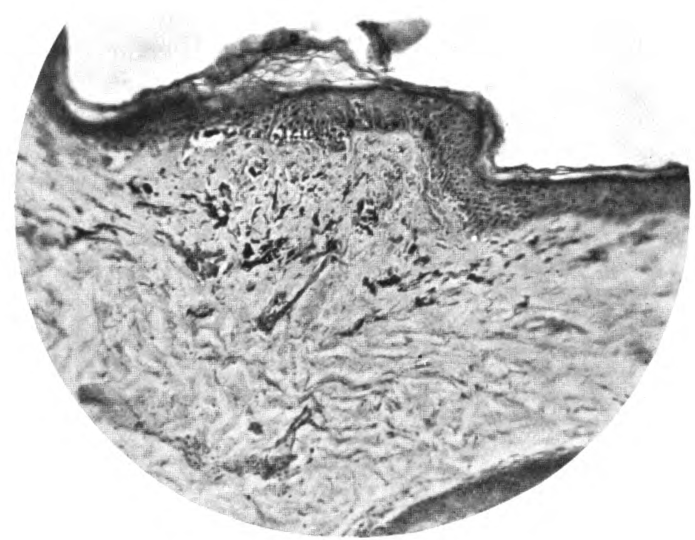


Abb. 2.

gesprochenes perivasculöses Infiltrat. Das Ödem des oberen Papillarkörperchens bildet oft kleine wahre Lücken (Präparationsfehler ?), wo dann auch ein Auswischen der Corio-Epidermalgrenze besteht ohne eine echte Blasenbildung. In diesem diffusen Infiltrate des oberen Papillarkörpers sowohl wie in den perivasculösen Infiltraten liegen zahlreiche, gelb-bräunliche bis tief braunschwarz gefärbte Melaninkörnchen, enthaltend Chromatophoren von den gewöhnlichen unregelmäßigen Formen; außerdem scheinen einzelne Pigmentkörnchen frei im Bindegewebe zu liegen. Diese sehr reichliche Pigmentzellenanhäufung im Corium steht in einem auffallenden Gegensatz zum geringen Melanininhalt der Basalzellen. Dies ist sehr auffallend und charakteristisch für das histologische Bild (Abb. 2).

Die Zellen der Infiltrate sind außer den Chromatophoren teils gewöhnliche lymphocytoide Rundzellen, teils mehr spindelförmige und etwas größere mit hellem, wabigem Kern, teils endlich einige Mastzellen, dagegen keine Plasmazellen und auch keine Riesenzellen. Die Zellinfiltrate sind nirgends kompakt und bilden keine scharfe Grenze gegen die tiefere Cutis. Untersucht man nun die mit Dopa (aktiv) gefärbten Schnitte, so findet man überall in der Basalzellenschicht eine

ausgesprochene positive Dopareaktion, teils als schöne dendritische Melanoblasten mit zierlichen Ausläufern, teils als eine diffuse bandförmige Schwarzfärbung der Basalzellenreihe. Dagegen keine Dopafärbung der großen Pigmentzellen des Coriums, die dieselbe Farbe wie in Nativpräparaten behalten. Außerdem keine sichere pathologische Veränderung der Cutis (Abb. 3).

Charakteristisch für das histologische Bild ist also ein mehr oder weniger starkes Ödem der Stachel- und Basalzellenschicht, ebenso wie des Papillarkörpers, und eine sehr bedeutende Pigmentzellenanhäufung in der oberen Cutis, wo man ein lockeres Infiltrat findet, teils mehr diffus, teils um die Gefäße angeordnet; im Gegensatz zu der starken Pigmentierung der Cutis steht die außerordentlich schwache Epidermispigmentierung; bei Untersuchungen mit der Dopareaktion findet sich doch eine ausgesprochene positive Dopaverfärbung der Basalzellen. Den intensiven dunklen Farbenton verdankt die Haut nicht nur der dunklen Farbe der Melaninkörnchen, sondern wohl auch der besonderen Anordnung der Pigmentzellen im Papillarkörperchen und der subpapillaren Schicht, während die Epidermis fast pigmentfrei ist (d. i. von fertiggebildetem Melanin, während Dopaoxydase reichlich da ist); es zeigt sich nämlich, was ich auch besonders an Pigmentnaevi nachweisen konnte, daß diese cutane Anhäufung von Pigment bei dem Durchschimmern durch die „wie eine matte Glasscheibe" eingeschobene Oberhaut der Haut eine besondere tiefe Farbe mit braun-schwarz-violettem Ton verleiht.

Wie soll man sich jetzt diese Verteilung des Pigmentes erklären? Das Pigment der Chromatophoren stammt ja aus den Epidermiszellen; diese enthalten in unserem Fall zwar eine normale Menge Dopaoxydase, aber nur sehr weniges fertiggebildetes Melanin. Vielleicht geht die Melaninbildung in den epidermoidalen Melanoblasten nur langsam und in relativ geringem Maße vor sich, während der Pigmentabfluß in die Cutis schneller geht; vom Verhältnis zwischen Pigmentbildung in der Epidermis und Abfluß des Melanins in die Cutis wissen wir eigentlich nur wenig; nach *Miescher* ist die Intensität dieses Prozesses umgekehrt proportional der Integrität der Epidermiszellen. Ich konnte mir denken, daß die von mir für diese Melanosearten supponierten speziellen Pigmentvorstufen (siehe später) vielleicht auch hier eine Rolle spielen; aber etwas Bestimmtes hierüber jetzt zu sagen, wage ich nicht.

Wenn auch in *Schärers* Fällen (Arbeitern aus einer Brikettfabrik) sich mikroskopisch in der Hornschicht Imbibierung einer teerartigen Masse nachweisen ließ, so spielt sicher ein direktes Vorkommen von Teer- und Kohlenbestandteilen in der Haut keine Rolle.

Wie muß man sich nun den Vorgang bei dieser eigentümlichen Pigmentierung der Haut bei Pech-, Teer- und Schmierölarbeitern vorstellen?

Während man sich die Comedonenbildung ebenso wie die Hyperkeratosebildung (Teeracne, Dermatitis vaselinica usw.) als Resultate



einer Verstopfung der Follikel und äußerer Reize durch Stoffe im Teer vorstellen muß, ist die Melanose der Haut etwas rätselhafter. *Meirowsky*, und besonders *E. Hoffmann* folgend, ist man wohl berechtigt anzunehmen, daß irgendwelche toxische Stoffe durch Einatmen, evtl. auch Hineinlangen in den Mund und Verschlucken in den Körper aufgenommen werden. Diese Theorie der „gewerblichen Einatmungs-intoxikation" ist besonders von *Hoffmann* hervorgehoben worden und wird von *Kraemer* auch verteidigt, muß also als eine „Melanodermitis toxica" benannt werden. Hierbei denken sich *Hoffmann*, *Brezina* u. a. die Wirkung der toxischen Stoffe mehr als die eines Sensibilisators,

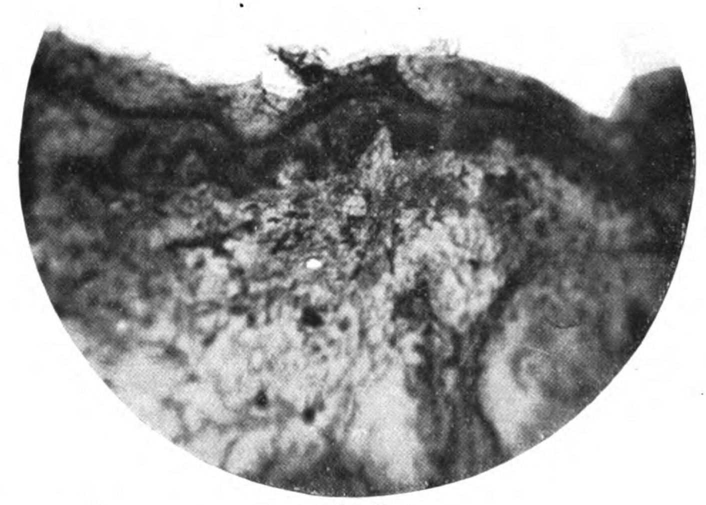


Abb. 3.

wie es ja auch bei der *Riehl*schen Melanodermie angenommen wurde; (*Blaschko* denkt sich doch hier das Licht als Sensibilisator). Dabei spielt nach *Hoffmann* möglicherweise das im Pech und Teer vorkommende, für das Licht stark sensibilisierende Acridin, das auch im Ersatzschmieröl sich findet, eine Rolle. Wenn auch *Frieboes* nachweisen konnte, daß Tumenolsalbe bei Einwirkung stärkeren Lichtes die Haut sensibilisieren konnte und photochemisch reizbar machte, also eine lokale Sensibilisation, so muß wohl zugegeben werden, daß bei den Teermelanosen Stoffe durch Einatmen oder auch durch Verschlucken feinster Partikel innerlich wirken, indem *ihre Wirkung nach der Theorie von Hoffmann als die eines Sensibilisators aufgefaßt werden muß*; hierbei hat *Hoffmann* besonders an das Acridin gedacht, man konnte sich

wohl auch eine Wirkung des Anthracens und seiner Derivate (Oxymethylanthrachinone), die ja im Rohteer vorkommen, denken. Dadurch wird also ein gewisser Parallelismus bestehen zwischen der Teermelanose und der Arsenmelanose, wo man sich wohl jetzt auch eine sensibilisierende Wirkung des Arseniks vorstellt, indem er ,,die mit der Aufgabe der Pigmentbildung betrauten Zellen vergiftet, so daß sie die pigmentophoren Reize mit besonderer Lebhaftigkeit beantworten" (*Jesionek*).

Ganz scheint mir doch diese Erklärung nicht zu befriedigen. Wir operieren hier mit Begriffen wie ,,Vergiftung" und ,,Sensibilisierung" der Zellen, von welchen wir ja fast nicht wissen, was sie bedeuten. Indes scheinen mir die Ergebnisse in der Pigmentforschung der letzten Jahre die Möglichkeit einer anderen, rein chemischen Erklärung der Prozesse zu geben. Ich denke hier an den *Bloch*schen Versuch mit ,,Dopa" und seiner hierauf basierten ingeniösen Theorie.

In den Studien über die Pigmentbildung war man schon früh dazu gekommen, die Bildung des dunklen Hautpigmentes, des Melanins, als einen Oxydationsprozeß aufzufassen, wie ja auch nach *Unna* ,,die hauptsächlichsten Pigmentorte der Haut hervorragende Sauerstofforte sind". Durch Untersuchungen des Tier- und Pflanzenreichs (von *Bertrand* und *Bourquelot*, *v. Fürth* und *Jerusalem*, *Biedermann* u. v. a.) war man weiter dazu gekommen, diesen Prozeß nicht als eine einfache Oxydation aufzufassen, sondern als eine fermentative Wirkung (eines oxydativen Enzyms), näher bestimmt als die Wirkung von Tyrosinase auf leicht oxydable Substanzen aromatischer Gruppen. Für das menschliche Melanin ließ sich diese Auffassung doch nicht ohne weiteres überführen, aber von diesen Versuchen ausgehend konnte *Bruno Bloch* 1917 seine ,,Dopaoxydasetheorie" aufstellen, die ja jetzt so allgemein bekannt ist, daß ich auf sie hier nicht näher eingehen werde, nur erwähnen muß, was für unser Thema besonderes Interesse hat. Diese Theorie geht kurz darauf aus, daß Melanin von einem oxydativen Ferment in den Epidermiszellen (Basalzellen und Haarmatrixzellen) und nur hier aus einer im Körper zirkulierenden Muttersubstanz durch Oxydation gebildet wird; das Ferment wird von *Bloch* ,,Dopaoxydase" genannt, das Propigment ist das Dioxyphenylalanin selbst oder doch ein ihm sehr nahestehender, verwandter Körper. Das Dioxyphenylalanin (3,4-dioxy-α-aminopropionsäure), von *Bloch* kurz ,,Dopa" genannt, ist dem von früheren Forschern (*Meirowsky* u. a.) als Pigmentvorstufe supponierten Tyrosin konstitutionell so nahe wie möglich ähnlich, indem das Tyrosin sich von dem Dioxyphenylalanin nur durch die Abwesenheit des einen Sauerstoffmoleküls am Ring unterscheidet (nämlich das Fehlen der Phenylhydroxylgruppe in Meta-Stellung), warum *Bloch* das Dopaferment als spezifisch auf das Dioxyphenyl-

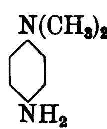


alanin eingestellt betrachtet, indem keiner der von ihm untersuchten Stoffe (Benzolderivate, besonders die Brenzcatechinderivate) ein ähnliches dunkles Oxydationsprodukt erzeugt:

OH, OH — CH_2—$CHNH_2$—COOH
Dopa.

OH — CH_2—$CHNH_2$—COOH
Tyrosin.

Die Richtigkeit dieser Pigmenttheorie ließ sich im wesentlichen später durch die Arbeiten von *Bloch* selbst und seinen Mitarbeitern (*Lutz*, *Löffler*, *Miescher*, *Ruckstuhl*, *Kissmeyer* u. a.) bestätigen, wenn auch von mehreren Seiten sich Einwände dagegen hören ließen, die von *Bloch* in seinen letzten Arbeiten doch widerlegt worden sind. Gegen die absolute Spezifizität des Dioxyphenylenalanins als „Reagens" hat sich *Kreibich* geäußert, der fand, daß das p-Dimethylphenylendiamin:



eine ähnliche Reaktion wie das Dopa gab; diese wird jedoch von *Bloch* nicht als eine chemische Reaktion, sondern nur als ein physikalischer Prozeß anerkannt.

Die Frage, die ich mir nun gestellt habe, ist folgende: Wenn wir wissen, daß die Pigmentvorstufe des oxydativen Fermentprozesses, durch welchen die Melaninbildung vor sich geht, in aromatischen Verbindungen der Benzolreihe, näher bezeichnet als ein aromatischer Kern mit einer aliphatischen Seitenkette, wovon wieder die Verbindung des Brenzcatechins mit der α-Aminopropiosäure, das 3,4-Dioxyphenylenalanin sich als besonders geeignet zeigt, ja nach *Bloch* sogar spezifisch ist, zu suchen wäre, und wenn wir weiter bedenken, daß diese cyclischen Verbindungen in großer Zahl im Rohteer sich finden [es sollen mehr als 80 Bestandteile im Rohteer isoliert werden[1])], so liegt meiner Meinung nach nahe, zu erwägen, ob sich nicht ein solcher chemischer Stoff im Teer findet, der als Pigmentvorstufe auftritt, durch den Dopaferment in den Melanoblasten oxydiert (vielleicht mit gleichzeitiger Kondensation der Moleküle) werden konnte und durch den sich die Melanodermie erklären ließ.

[1]) Es sei hier nur erwähnt, daß man beim experimentellen Teercancer nicht darüber klar ist, welche Stoffe im Teer die Cancerbildung hervorrufen. Untersuchungen hierüber sind im Gange von *Br. Bloch* und *Dreifuss* in Verbindung mit *Labouchère*, die bisher ergeben haben, daß das aktive Agens in benzollöslichen Stoffen mit hohem Siedepunkt (über 300°) zu suchen ist (Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45).

Ich werde auf diese vorläufig natürlich *rein theoretische Frage* etwas näher eingehen. Wenn man bedenkt, welche Menge von chemischen Stoffen der Rohteer enthält, Oxybenzolen, Alkylbenzolen, Naphthalin und Anthracen, endlich auch heterocyclische Verbindungen, vielleicht auch andere noch nicht bekannte chemische Stoffe, von welchen viele in Beziehung zu ihren chemischen Konstitutionsformeln dem Dioxyphenylenalanin sehr nahestehen, so kann man nicht, selbst wenn man weiß, daß *Bloch* zahlreiche verschiedene Verbindungen untersucht hat, von denen mehrere trotz ihrer nahen Beziehung zum „Dopa" doch nicht ihre Eigenschaft hatten, ein dunkles Oxydationsprodukt zu erzeugen, die Gedanken von sich schieben, ob sich nicht *im Rohteer ein Stoff befinde, der durch Einatmung oder Verschlucken ins Blut gelangt, dort als Propigmentspender auftreten und mit der Pigmentoxydase ein Melanin oder einen melaninähnlichen Stoff bilden konnte*[1]). Während *Hoffmann* eine Vergiftung der Zellen oder eine Sensibilisierung als Ursache der Teermelanose annimmt, scheint es *mir* doch berechtigt, eine solche mehr *chemische Theorie* zu erwägen.

Sieht man so die Teermelanose als ein durch einen Überschuß an (vielleicht qualitativ veränderten?) Pigmentvorstufe hervorgerufenes Leiden an, so muß man sie pathogenetisch einer anderen Pigmentanomalie, dem Morbus *Addisoni*, annähern und — vielleicht — auch der Ochronose. Für die *Addison*sche Krankheit hat ja *Bloch* mit *Löffler* zusammen nachweisen können, daß diese von einer Überschwemmung der Haut mit der normalen Pigmentmuttersubstanz herrühren muß. Sie fassen die Hautpigmentierung als eine gewissermaßen regulatorische Funktion auf, indem sie Pigment und Adrenalin als End- resp. Zwischenprodukte aus demselben Ausgangsmaterial, als Etappen im Kreislauf des Brenzcatechinstoffwechsels ansehen. Sie kamen dazu durch den Nachweis von *Guggenheim* an den möglichen Beziehungen des Dioxyphenylenalanins zur hypothetischen Muttersubstanz des Adrenalins, nämlich 3,4-Dioxyphenyl-α-methylamino-β-oxypropionsäure, aus welchem Adrenalin durch Decarboxylierung ent-

[1]) *Bloch* selbst drückt sich so aus, daß „mit großer Wahrscheinlichkeit das Dioxyphenylenalanin selbst oder doch ein ihm sehr nahestehender, verwandter Körper (möglicherweise auch eine peptidartige Verbindung) als die Muttersubstanz des Pigmentes anzusehen ist". „Der Schluß, daß auch innerhalb des lebenden Organismus das Dioxyphenylenalanin oder ein ihm nahestehender Komplex das Substrat der Dopaoxydase und damit also die unmittelbare Vorstufe des Pigmentes bilde, ist zwar nicht zwingend — denn es existieren möglicherweise noch andere von mir nicht untersuchte Verbindungen, welche ebenfalls durch das Ferment oxydiert werden können — aber doch sehr einleuchtend und naheliegend." Nach seinen zahlreichen Versuchen meint *Bloch* von einem solchen Stoff fordern zu müssen, daß er als Kern das Brenzcatechin enthält, mit einer aliphatischen Seitenkette, in der eine Aminogruppe existiert, die aus einer (mindestens) dreigliedrigen Kohlenstoffkette bestehen muß.

stehen solle. Dieser Stoff (die mutmaßliche Adrenalinmuttersubstanz) und das „Dopa“ unterscheiden sich nur durch eine Methylgruppe in der α- und durch Oxydation in β-Stellung der Seitenkette, welche Veränderungen der Organismus leicht vollziehen kann (*Bloch* und *Ryhiner*):

OH, OH	OH, OH	OH, OH
$CHOH{-}CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$	$CHOH{-}CH \cdot NH \cdot CH_3{-}COOH$	$CH_2{-}CHNH_2{-}COOH$.
Adrenalin.	Dioxyphenyl-α-methyl-amino-β-oxypropionsäure.	Dopa.

Wenn wegen Nebennierenzerstörungen wenig oder kein Adrenalin erzeugt wird, so häufen sich seine Muttersubstanzen im Kreislauf an, überschwemmen die Haut und werden dort von der Dopaoxydase in Pigment umgewandelt (*Bloch*). Man sieht also den Parallelismus zwischen der Theorie von *Bloch* über den Morbus *Addisoni* und der von mir über die Pathogenese der Teermelanose aufgestellten: der *Überschuß von Pigmentvorstufe* stammt im einen Fall aus dem Kreislaufe, im anderen aus dem Organismus zugeführten Stoffen.

Eine solche Auffassung, die natürlich noch eine rein theoretische ist, weist den Weg für *die Möglichkeit einer wirklichen systematischen, pathogenetischen Einteilung der Pigmentanomalien* (hyperchromischen und achromischen Zustände) *der Haut.* Während die zwei genannten Anomalien auf einem Überschuß von Pigmentvorstufe beruhen, liegt die Ursache z. B. von Vitiligo, wie von *Bloch* und später von *Kissmeyer* nachgewiesen, in einem Mangel an Dopaoxydase der Epidermiszellen bei (wahrscheinlich) normaler Propigmentmenge.

Bei allen diesen Krankheiten kommt natürlich auch eine gewisse Einwirkung des Lichts in Betracht, wenn man auch nicht von einer Sensibilisierung sprechen kann, indem die Prozesse an den für das Licht ausgesetzten Stellen natürlich intensiver verlaufen oder die Melanose nur *hier* zum Vorschein kommt.

Jetzt gibt es eine andere Krankheit, die zwar nicht eine eigentliche Hautkrankheit ist, in welcher aber die Melanosebildung in enger Beziehung zu den chemischen Vorgängen, die eben besprochen wurden, steht, nämlich die *Ochronose.* Wie bekannt, findet man dieses Krankheitsbild, mit Ablagerung eines genauer nicht bekannten „melaninähnlichen“ Farbstoffes im Knorpelgewebe, Herz, Nieren, Sclerae und in der Haut, bei Patienten mit Alkaptonurie und chronischer Carbolvergiftung. Bei dem ersten Zustand kann der normale Abbau des Tyrosins und Phenylalanins über die Homogenitinsäure nicht vor sich gehen, es zirkulieren also sowohl Tyrosin und Phenylalanin wie auch Homogenitinsäure im Blut. Bei der chronischen Carbolvergiftung wird das resorbierte Carbol zu Hydrochinon und Brenzcatechin oxydiert, die also im Kreislauf zirkulieren. Ich werde auf den Chemismus dieser

Krankheit nicht näher eingehen, sondern nur darauf aufmerksam machen, daß eben alle die erwähnten Stoffe aromatische Verbindungen der Benzolreihe sind, Brenzcatechin und Hydrochinon Dioxybenzole, Homogenitinsäure ist Dioxyphenylessigsäure und Phenylalanin und Tyrosin endlich sind Propylbenzolderivate. Es besteht also zwischen diesen Stoffen und Dioxyphenylenalanin eine Verwandtschaft, die nicht zu übersehen ist, und man muß daher berechtigt sein, zwischen den fermentativen Prozessen der normalen Hautpigmentbildung und den chemischen Vorgängen bei der Ochronose eine enge Verbindung zu sehen. Wie man sich erklären soll, daß in einem sonst pigmentfreien Gewebe wie dem Knorpel eine Melaninbildung entsteht, das wage ich nicht zu sagen, ob es verschleppt wird (wohl das Wahrscheinlichste) oder in loco entsteht; nur meine ich, daß es für die ganze Auffassung der Pigmentfrage von Interesse sei, auf den Parallelismus dieser verschiedenen Prozesse hinzuweisen.

Doch muß ich nur daran erinnern, daß es beim Affen und in dem sacralen Mongolenfleck des Menschen eine ganz besondere Art cutaner Pigmentzellen gibt (*Adachi*), Zellen, in welchen *Bloch* und *Bahrawy* eine positive Dopareaktion gefunden haben. Sie stellen eine von den gewöhnlichen mesodermalen Chromatophoren vollständig verschiedene Zellart dar, die ihr Pigment selbst bilden, ebenso wie die Pigmentzellen der Chorioidea. Die Kenntnis dieser autochthonen mesodermalen Pigmentzellen läßt uns doch die Möglichkeit offen, daß es im Pigmentproblem noch viel Neues geben wird, über welches nur weitere systematische Untersuchungen uns Bescheid geben können, und lehrt uns auch, nicht zu kategorische aprioristische Auffassungen zu bilden.

Wie ich früher erwähnt habe, sieht man durch die Pigmentarbeiten von *Bloch* einen Weg offenliegen, auf welchem man vielleicht zu einer wirklichen pathogenetischen Einteilung der dyschromischen Zustände kommen kann; ich habe in dieser kleinen Arbeit auf einige der Probleme aufmerksam machen wollen.

Zusammenfassung.

Von einem Fall von Teermelanose, dessen Klinik und Histologie mitgeteilt wird, ausgehend, stellt Verfasser die Theorie auf, daß dieser Zustand durch einen Überschuß von Propigment (im Sinne *Blochs*) entsteht, der direkt in den vom Organismus aufgenommenen aromatischen. cyclischen Verbindungen des Rohteers zu suchen ist, ohne daß mit Sicherheit gesagt werden kann, um welche bestimmte chemische Verbindung es sich dreht. Er sucht dadurch die Teermelanose mit der *Addison*schen Krankheit und vielleicht auch den ochronotischen Zuständen zu parallelisieren und weist auf die Möglichkeit hin, durch die *Bloch*sche Pigmenttheorie zu einer pathogenetischen Einteilung der Pigmentanomalien zu kommen.



Zur Trichophytonkultur aus dem zirkulierenden Blute bei Trichophytiden.

Von

Prof. **A. Pasini.**

(R. R. Istituti Clinici di Perfezionamento in Milano. Clinica Dermosifilopatica [Leiter: Prof. *A. Pasini*].)

(Eingegangen am 27. Februar 1922.)

Im Bande 136 des Archivs f. Dermatol. u. Syphilis, ausgegeben am 2. XII. 1921, erschien eine von Dr. *Max Jessner* dem Archiv am 9. IX. 1921 zur Veröffentlichung zugesandte und „Zur Pathogenese der Trichophytide" betitelte Arbeit.

Dr. *M. Jessner* veröffentlicht darin einen sehr interessanten Fall von Trichophytie des behaarten Kopfes bei einem 10jährigen Knaben, bei dem sich ein am ganzen Körper ausgebreiteter Lichen trichophyticus entwickelt hatte. Er konnte bei diesem Falle aus dem zirkulierenden Blute auf Maltose- und Glykose-Agarplatten ein Trichophyton züchten, das mit dem vom Primärherd am Kopfe kultivierten Pilze vollkommen identifiziert wurde.

Jessner legte mit vollem Rechte großes Gewicht auf diesen Befund und gab der Meinung Ausdruck, daß hierdurch die Möglichkeit einer Diffusion der Pilzelemente auf hämatogenem Wege bewiesen sei (was ja bisher theoretisch angenommen wurde), um so mehr als *„der Nachweis der Pilze im Blute in diesem Falle zum ersten Male gelungen ist"*.

Nur in einer Fußnote sagt der Autor, als „Anm. b. d. Korr.": „Inzwischen ist es, wie ich aus einem Referat im Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**, 351 ersehe, „auch *Ambrosoli gelungen, bei einem Falle von Lichen trichophyticus Pilze aus dem Blute zu züchten*".

Nun scheinen mir derartige Befunde von so grundlegender Wichtigkeit für die Pathogenese der Trichophytide, daß ich es für richtig und pflichtgemäß halte, die Priorität des Befundes und der Publikation genauer bestimmt zu sehen.

Dem Kapitel der Trichophytie wurde in der von mir geleiteten Klinik von jeher eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt und es sind auch wiederholt von uns Arbeiten darüber veröffentlicht worden.

Von 1912 bis 1920 wurden in die Klinik 1967 Trichophytiefälle aufgenommen, darunter 1147 durch Trichophytonarten verursacht, und ich ließ in den letzten 2 Jahren, neben allen übrigen klinischen, mikroskopischen und kulturellen Untersuchungen der Haare und Schuppen, bei jedem Falle, bei Trichophytia profunda vor allem, auch Kulturen aus dem zirkulierenden Blute anlegen.

So konnte ich mit meinem Assistenten Dr. *Ambrosoli* bei einem 11jährigen Knaben mit Kerion des behaarten Kopfes und Herpes circinatus am Nacken, gerade als sich bei ihm die ersten Symptome eines Lichen trichophyticus zeigten, aus dem zirkulierenden Blute auf *Sabouraud*schem Nährboden ein typisches *Trichophyton gypseum* züchten.



Es wurde dabei so verfahren, daß weite Agar-Maltose- und Glykose-Agarröhrchen mit 2—3 ccm steril entnommenen Blutes beschickt wurden. Das wurde 2 Tage nacheinander wiederholt, gerade zur Zeit, als sich das Exanthem auf dem Wege der Bildung befand, und zwar je 4 Röhrchen täglich. Die 4 ersten Röhrchen blieben steril; in einem der am 2. Tage beschickten Röhrchen bildeten sich aber nach 8 Tagen mehrere stecknadelkopfgroße, rundliche oder unregelmäßige, weißliche, granulöse Pilzkolonien, die sich zum Teil konfluierend ausbreiteten und später, auch in Kulturkontrollen im hängenden Tropfen, makro- und mikroskopisch das charakteristische Aussehen des *Trichophyton gypseum asteroides* annahmen. Die Originalarbeit darüber, von Dr. *Ambrosoli* verfaßt, ist im Bd. 62, Heft 3 des Giorn. ital. delle malatt. vener. e della pelle vom 30. VI. 1921 erschienen und geht also der wertvollen Publikation von Dr. *Jessner* um einige Monate voraus.

Nun aber scheint es mir, von der Priorität ganz abgesehen, interessant, daß sowohl in unserem Falle von Trichophytia profunda mit Lichen trichophyticus als auch im *Jessner*schen Falle von Kerion mit Lichen tr. das Trichophyton gypseum gezüchtet wurde.

Zwei Fälle sind gewiß zu wenig, um darin irgendeine Beziehung zwischen der Art des Trichophyton und dem Lichen tr. erblicken zu können. Vorläufig kann man nur, ganz im allgemeinen, den Schluß daraus ziehen, daß die Trichophytie auf hämatogenem Wege durch eine Überschwemmung mit Toxinen zustande kommen können, die im Primärherd gebildet werden, wohl aber auch durch eine Überschwemmung von lebenden und virulenten mykotischen Elementen, die auf metastatischem Wege diffuse, sekundäre Hautveränderungen setzen können.

Analoge kulturelle Befunde werden gewiß noch erhoben werden, besonders wenn man die Nährböden mit einer genügend großen Menge Blutes beschicken und das Blut zu einer Zeit entnehmen wird, da sich der Lichen tr. gerade zu bilden beginnt. Denn es ist wahrscheinlich, daß die Anwesenheit der Pilze im zirkulierenden Blute eine sehr kurze ist, ungefähr entsprechend der Zeit, die der Pilz braucht, um den Weg vom Bildungsorte bis zu den Capillarenden zurückzulegen; was naturgemäß unmittelbar vor dem Erscheinen der klinischen Hautveränderungen oder gleichzeitig mit ihm erfolgen dürfte.



Bemerkung zu der vorstehenden Mitteilung Pasinis.

Von
Max Jessner.

(Eingegangen am 27. Februar 1922.)

Da die Priorität der *Veröffentlichung Ambrosolis* in meiner Arbeit, wie auch Prof. *Pasini* schreibt, ausdrücklich anerkannt ist, erübrigt sich ein Eingehen auf die Frage der ersten Drucklegung.

Mir ist, wie aus der ersten meiner beiden Krankengeschichten hervorgeht, die erste Züchtung im April 1920 gelungen, *Ambrosoli* im März 1921. Öffentlich kundgegeben hat meine Befunde *Jadassohn* im *Mai* 1921 im Anschluß an *Bruusgaards* Vortrag auf dem Hamburger Kongreß.

Damit ist die Sache wohl genügend geklärt.



(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Rostock [Direktor: Professor Dr. *W. Frieboes*].)

Refraktäre Syphilis und Antiluetica.

Von

Priv.-Doz. **H. Felke,**

Oberarzt der Klinik.

(Eingegangen am 3. März 1922.)

Wenn man die Literaturberichte aus der Zeit der Einführung des Salvarsans durchsieht, findet man als ganz besonderen Vorzug des neuen Arzneimittels immer wieder hervorgehoben, daß auch Syphilisfälle, die bislang dauernd oder zeitweise der bis dahin geübten Quecksilber- und Jodbehandlung getrotzt hatten, zur klinischen Heilung gebracht werden konnten. Daraus geht hervor, daß gegen Behandlung refraktäre Syphilis in der früheren Zeit immerhin häufiger gewesen sein muß als heute, wo das Verschwinden von äußeren syphilitischen Krankheitsprodukten unter Salvarsantherapie so rasch und regelmäßig erfolgt, daß Versager zu den größten Seltenheiten zählen. Die Literatur über salvarsanrefraktäre Syphilis ist dementsprechend gering. *Lutz*, der selbst zwei einschlägige Fälle mitteilt, hat die bekanntgewordenen Fälle zusammengestellt. *Rille* stellte einen therapeutischen Mißerfolg vor, *Balina* berichtete über ein ulceroserpiginöses Syphilid der Glans, das durch Neosalvarsan nicht, wohl aber durch Hg und Jod geheilt wurde; *Fischl* teilte 3 Fälle mit, wo zweimal Sklerosen, einmal Kondylome unter starker Behandlung nur langsam zurückgingen, ihre Spirochäten langsam verloren, und erklärte solche resistenten Fälle mit Spirochätenresten als Ursache für Reinduriatonen, und *Fantl* erwähnte einen ähnlichen Fall. Neuerdings führt *H. W. Siemens* einen Luesfall an, der auch gegen energische kombinierte Behandlung sich als außerordentlich hartnäckig erwies und immer wieder, teils während, teils kurz nach der Behandlung, neue spirochätenführende Efflorescenzen zeigte, und endlich erwähnt auch *Frei* Fälle, deren Efflorescenzen noch nach mehreren Salvarsaninjektionen Spirochäten führten.

Diesen Beobachtungen möchte ich 2 weitere Fälle hinzufügen.

Fall 1 stellt sich am 19. XI. 1920 mit einem typischen erbsengroßen Primäraffekt im Sulcus coronarius vor, Spirochätenbefund positiv, WaR. negativ, keine Drüsenschwellungen. Bis zum 17. XII. 1920 erhält der Kranke 2,4 g Neosalvarsan in Mischspritze mit 0,11 g Sublimat nach *Linser*. Keine positive Schwankung. Erst nach 11 Tagen, am 28. XII., erscheint er wieder und macht auf zwei linsengroße Stellen des äußeren Praeputiums aufmerksam, die sich als Papeln mit positivem Spirochätenbefund erweisen (nach 2,4 g Neosalvarsan, Verkehr wird abgestritten). WaR. negativ. Bis zum 18. I. 1921 bekommt er noch viermal 0,45 Neosalvarsan + 0,02 Sublimat in Mischspritze. Schon nach der ersten weiteren Injektion waren die Papeln verheilt, die WaR. blieb negativ und ist es bis heute nach einem Jahre. Eine weitere Behandlung ist nicht erfolgt, irgendwelche luetischen Erscheinungen sind nicht nachweisbar.

Es handelt sich also um das Auftreten von spirochätenführenden Efflorescenzen während einer allerdings nicht sehr intensiven Kur im Primärstadium. 2,4 g Neosalvarsan hatten die Spirochäten noch nicht beseitigt, weitere 1,8 g Neosalvarsan führten dann trotzdem noch eine anscheinend gelungene Abortivheilung herbei.

Fall 2 erscheint mit einem periurethralen Primäraffekt und geringen indolenten Leistendrüsen. Spirochätenbefund positiv, WaR. negativ. Vom 26. X. 1918 bis 29. XI. 1918 siebenmal 0,3 Neosalvarsan, vom 4. XI. bis 14. XI. positive Schwankung der WaR., am 28. XI. WaR. negativ. Am 9. XII. in der Nähe der verheilten Sklerose Induration mit positivem Spirochätenbefund.

Bis zum 24. XII. wird die Behandlung kombiniert mit Hg. sal. und Neosalvarsan — weitere drei Injektionen — fortgeführt, von da ab wegen schlechter Verträglichkeit des Salvarsans mit Embarin und grauem Öl, das aber dann ebenso wie Hg. sal. schlecht vertragen wurde. Mit 3tägigen Pausen wird so Embarin verabfolgt, am 2. II. 1919 ist während dieser Therapie die WaR. wieder positiv geworden. Darauf alle 5 Tage 0,07 Hg. sal. bis zum 17. IV. 6 Wochen später Papeln des behaarten Kopfes und Schleimhautsyphilide der Zunge mit positivem Spirochätenbefund. WaR. positiv. Spätere combinierte Kuren brachten dann zwar die klinischen Erscheinungen zum Verschwinden, nur vorübergehend aber die positive Serumreaktion.

Auch in diesem Falle hatten 2,1 g Neosalvarsan die Spirochäten nicht beseitigt, während aber Fall 1 weiterhin normal verlief, zeigte dieser außerordentliche Neigung zu raschem Rezidivieren und fast unbeeinflußbare Serumreaktion. Die milde Salvarsanbehandlung erklärt sich aus der Zeit, Ende 1918, wo in den von der Blockade getroffenen Gebieten große Empfindlichkeit gegen höhere Dosen und Kombination mit Quecksilber bestand, und wo Ikterusfälle häufig beobachtet wurden. Indessen hat auch dieses Kurmaß in den allermeisten Fällen genügt, eine abortive Heilung frischer, ja selbst auch älterer Fälle des Primärstadiums herbeizuführen, während eben bei manchen Erkrankungen selbst die größten Dosen zu Mißerfolgen führten, eine Tatsache, die auch *Finger* neuerdings für die Abortivheilung wieder betont hat.

Beiden Fällen ist gemeinsam, daß sechs bzw. sieben Neosalvarsaninjektionen in normaler Weise (keine Infiltrate, die die Resorption



verzögern) verabfolgt, die Spirochäten in den primären Efflorescenzen oder deren Umgebung nicht beseitigten. Eine Atempause von 10 Tagen erlaubte den zurückgebliebenen Keimen neues Wachstum. Gegen eine Neuinfektion in dieser Pause spricht die Form der Efflorescenzen von Fall 1, die als elevierte Papeln auftraten und auch, wenn man sie als Primäraffekte auffassen will, eine längere Inkubation hätten erwarten lassen. Und ebenso war bei Fall 2 die Induration zu ausgedehnt, als daß sie innerhalb der letzten 10 Tage hätte erworben sein können. Schließlich ist ja auch das Auftreten von spirochätenhaltigen Efflorescenzen in der Nähe von Primäraffekten in einer kleinen, 10tägigen Behandlungspause nicht verwunderlicher als die schweren Frührezidive in Gestalt papulopustulöser Syphilide der gesamten Körperoberfläche, die jeder Dermatologe wohl hin und wieder kurze Zeit nach Beendigung einer energischen „Abortivkur" zu seiner Überraschung gesehen hat.

Verschieden bei den angeführten Fällen ist der weitere Verlauf: Fall 1 ist nur zeitweise „refraktär", eine sogar milde Weiterbehandlung führt zum Ziele. Fall 2 dagegen rezidiviert und ist auch weiterhin hartnäckig. Wichtig ist dieser Unterschied für die Ursache der Erscheinung, die in einer besonderen Eigenschaft der Pallidae oder einer solchen des befallenen Organismus beruhen kann. Giftfestigkeit von Parasiten ist arteigentümlich, vererbbar. Diese Vererbbarkeit schließt der weitere günstige Verlauf von Fall 1 aus. Fall 2 infizierte seine Frau, und deren Syphilis zeigte normalen, nicht „refraktären" Verlauf, so daß also die dauernde Hartnäckigkeit der Infektion des Mannes nicht im Sinne einer Arsenfestigkeit der Spirochäten zu verwerten ist.

Lutz, der sich mit dieser Frage auseinandersetzt, glaubt As-Festigkeit der Erreger ebenfalls ausschließen zu können und nimmt eine Störung in dem System Salvarsan-Organismus an. Denn wenn das Salvarsan auch direkt auf die Spirochäten einwirkt, so müsse es doch erst in eine „avidere" Form übergeführt werden, damit es noch in größerer Verdünnung den Erreger treffen könne. Diese Aufgabe, das in vitro auf Spirochäten unwirksame Salvarsan in parasiticide Substanz umzuwandeln, falle dem Organismus zu, er erfülle dies in der Regel mit absoluter Sicherheit, in den sog. „refraktären" Fällen versage er.

Während nun die Autoren, die solche gegen Behandlung refraktären Syphilisfälle anführen, der Ansicht sind, daß wir es hier mit außerordentlichen Seltenheiten zu tun haben, glaube ich, daß diese Anschauung nur bedingt zu Recht besteht.

Die überwiegende Mehrzahl der Luetiker, die den Dermatologen aufsuchen, zeigen irgendwelche äußeren, sichtbaren Krankheitserscheinungen. Klinisch, durch Spirochätennachweis und durch die



WaR., stellen wir die syphilitische Natur der betr. Affektionen fest und leiten je nach dem therapeutischen Standpunkt eine einfache oder kombinierte Salvarsanbehandlung ein, sehen, wie meist äußerst rasch die nachweisbaren Spirillen verschwinden, und wie mit der Sicherheit des Experiments die Efflorescenzen folgen. Auf diesem Vorgang und der Tatsache, daß auch die Kaninchenimpfsyphilis sich ebenso verhält, d. h. ihre Spirochäten unter dem Einfluß von höheren Dosen der Arsenikalien rasch, von kleineren Dosen langsamer verliert, basiert vor allem die geltende Anschauung von der parasiticiden Wirkung des Salvarsans.

Kommt nun ein Patient mit einer latenten Syphilis zu uns, so stellen wir häufig lediglich auf Grund einer positiven WaR. die Diagnose Syphilis und nehmen damit die Anwesenheit mindestens eines Herdes lebender Spirochäten im Organismus als sicher an, und das wohl mit Recht. In vielen Fällen gelingt es ja nun, eine negative WaR. durch Salvarsan mit oder ohne Hg zu erzielen, in einer recht beträchtlichen Zahl der Fälle bleibt aber die WaR. trotz intensivster Therapie positiv. Bei diesen dürften also die Spirochäten nicht abgetötet sein; daß sie sich aber irgendwo im Innern des Organismus verborgen unserem direkten Nachweis entziehen, berechtigt uns nicht ohne weiteres, nur solche Syphilisfälle salvarsanrefraktär zu nennen, wo die sichtbaren Efflorescenzen ihre Spirochäten nicht verlieren.

Gegen Salvarsan (und Hg) refraktäre Syphilis ist also durchaus nicht etwas so Seltenes, wie es nach den unter dieser Bezeichnung mitgeteilten Fällen scheinen könnte; richtig ist vielmehr, daß unter den Syphilisfällen, die ihre Spirochäten auch bei einem genügenden Behandlungsmaß nicht verlieren, einige wenige sich finden, bei denen diese Remanenz auch auf den äußeren Bedeckungen (bzw. nur diesen) und so direkt nachweisbar erfolgt.

Letzthin hat *Ziemann* sich mit dem Problem der Syphilisspirochätenresistenz auseinandergesetzt und auch er scheint dieses Gebiet weiter als gewöhnlich, also etwa in dem eben angedeuteten Sinn zu fassen. Drei mögliche Gründe gibt er an:

1. Können die Spirochäten evtl. durch den versteckten Sitz in gewissen Organen der Einwirkung der Heilmittel (Neosalvarsan usw.) entzogen werden.

2. Kann der menschliche Organismus unter gewissen Umständen selber an Hg oder Salvarsan gewöhnt werden, so daß schließlich die genannten Mittel nur mangelhaft oder gar nicht wirken.

3. Sind die Spirochäten in Fällen von Hg- bzw. Salvarsanresistenz als der resistente Faktor zu bezeichnen.

Nach *Ziemanns* Ansicht spielt Punkt 1 für Luesspirochäten lediglich bei der progressiven Paralyse eine Rolle. Punkt 3 ist für die mensch-



liche Syphilis durch Beobachtungen wohl nach der negativen Seite entschieden, wie auch aus den beiden mitgeteilten Fällen und dem einen Fall von *Lutz* hervorgeht, wenn *Ziemann* auch Beobachtungen anführt, nach denen das Virus resistenter Luesfälle auch wieder bei Neuinfektionen resistente Infektionen setzt. Vererbungstheoretisch sind Rezidivstammbildung und erworbene Giftfestigkeit von Parasiten noch nicht geklärt. Eine direkte Einwirkung von Arsen oder auch Chinin (bei Malaria) auf die Parasiten vorausgesetzt, kann es sich beim Auftreten von vererbbarer Giftfestigkeit nur um das Herauszüchten von besonders giftfesten Rassen, aus einer Population von Parasiten handeln, wie *Rodenwaldt* es für die Malariaplasmoiden entwickelt hat. Sonst würde es sich ja um „Vererbung einer erworbenen Eigenschaft handeln". Die Tatsache aber, daß z. B. bei Trypanosomen die aufgetretene Giftfestigkeit nur für die gleiche Tierspezies, in der sie entstand, gilt, dieselbe Tatsache, die *Levaditi* für die Atoxylwirkung ein Trypanotoxyl im Sinne eines arsenhaltigen spezifischen Antikörpers annehmen ließ, läßt die Frage aufwerfen, warum dieser Antikörper arsenhaltig sein muß? Es kann sich ja um die auch normalerweise bei Spontanheilung die Parasiten beseitigenden Antikörper handeln, die unter Atoxyl- (und Salvarsan- bzw. Chinin-, Quecksilber-) Wirkung eine Steigerung erfahren und die dann natürlich von der Art des Wirtsorganismus abhängen. Ich halte die Annahme einer Festigkeit gegen diese Immunsubstanzen für biologisch leichter annehmbar als eine solche gegen Metallverbindungen (und Alkaloide). Für die Spirochaeta pallida sind bislang nun weder Rezidivstammbildungen noch besonders unterscheidbare Rassen festgestellt, so daß Punkt 3 für resistente Syphilis als Erklärung nicht herangezogen werden kann.

Wie verhält es sich nun mit Punkt 2, mit der Gewöhnung des Wirtsorganismus an Heilmittel? Für die vorliegende Frage der „Spirochätenresistenz" hängt die Beantwortung eng mit unseren Anschauungen von der Wirkung der Antiluetica überhaupt ab.

Die Anschauungen über Quecksilberwirkung haben sich im Kreise bewegt, und die 400 Jahre Quecksilbertherapie haben uns keine vollständige Klärung der sich dabei abspielenden Vorgänge gebracht. Wenn man von dem vielfach durch unklare und Gefühlsmomente getrübten Streit der Merkurialisten und Antimerkurialisten absieht, so hat auch in den letzten Jahrzehnten die exakter beobachtende Medizin in dieser Frage keinen einheitlichen Standpunkt eingenommen. Kommt der Rückgang syphilitischer Infiltrate unter Hg-Behandlung zustande durch Giftwirkung auf die Pallidae oder durch Wirkung auf den Wirtsorganismus?

Diese ganze Frage aufzurollen, würde zu weit führen. *Fournier*, *Neisser*, *Welander* vertraten die Auffassung, daß das Hg direkt parasiti-

cid wirken müsse, eine Auffassung, die *Thalmann* ausbaute und durch mannigfache Analogieschlüsse aus Beobachtungen von Immunvorgängen bei anderen Infektionskrankheiten stützte. Immerhin war diese Erklärung der Hg-Wirkung plausibler als die in der früheren Zeit vielfach vertretene von der Neutralisation des syphilitischen Giftes durch Quecksilber. Es kam dann eine Reihe Autoren zu Wort, die die Allgemeinwirkung dieses Metalls auf den Organismus studierten und eine Beeinflussung von Vorgängen feststellten, die bei Infektionskrankheiten gemeinhin eine Rolle spielen (*Dohi*, *Kreibich*, *Neuber*, *Stern* u. a.). Immunsubstanzen, Komplement, Leukocyten zeigten sich dem Einfluß des Hg unterworfen. Wenn damit auch zunächst die Annahme einer Parasiticidie nicht fallen gelassen wurde, so faßte man doch die Möglichkeit einer daneben bestehenden, indirekten, den Wirtsorganismus stimulierenden Wirkung ins Auge. Und auch die Resultate des Tierversuches, die Beeinflussung der experimentellen Spirochätenkeratitis des Kaninchens konnte man in beiderlei Sinne verwerten (*Tomasczewski*). Zwar waren beim Kaninchen relativ viel höhere Dosen Hg zur Heilung erforderlich als beim Menschen, aber eine gewisse Parasiticidie schien doch wahrscheinlich.

Das Verhalten der Spirochäten in den Efflorescenzen von Syphilitikern verfolgte als erster *Lévy-Bing* unter verschiedenen lokalen und Allgemeinapplikationen von *Hg*. Die lokale Kalomelwirkung, die die Spirochäten aus den Efflorescenzen in einiger Zeit wirksam beseitigte, die *Metschnikoff* zur Empfehlung von Kalomelsalbe als Prophylakticum veranlaßte, sprach für eine Hg-Empfindlichkeit der Pallidae. Die Beobachtung, daß auch unter Allgemeinbehandlung die Spirochäten, wenn auch nur zögernd, u. U. erst mit Vernarben der Efflorescenz und manchmal selbst dann nicht einmal verschwanden, genügte den Anforderungen, die man damals an die Parasiticidie eines Medikaments stellte. Damals suchte *Oppenheim* die Hartnäckigkeit der Remanenz von Spirochäten und Erscheinungen bei einzelnen Luesfällen durch erworbene Hg-Festigkeit der Pallidae zu erklären. *Finger* hielt demgegenüber daran fest, daß diese Erklärung nicht in Frage kommen könne, da es wohl kaum einen Spirochätenstamm gebe, der noch nicht mit Hg in Berührung gekommen wäre, die Resistenz also häufiger beobachtet werden müsse. Im übrigen hat *Finger* schon damals alle Tatsachen, die gegen eine direkte parasiticide Hg-Wirkung sprechen, vollständig zusammengestellt.

Die Einführung der Arsenikalien ließ in der Diskussion der Hg-Pharmakologie einen gewissen Stillstand eintreten. Indessen wurde die von *E. Hoffmann* und *Gennerich* inaugurierte Hg-Salvarsantherapie theoretisch besonders von dem Gesichtspunkt aus gestützt, daß man auf diese Weise die Spirochäten einerseits den Schlägen des Salvarsans

auf dem Wege der intravenösen Zufuhr aussetzte und andererseits die mehr andauernde schädigende Wirkung des Hg aus den Muskeldepots erreichte.

Erst die vergeblichen Versuche, nach dem Vorbild des Salvarsans eine im Tierversuch gleich wirksame Quecksilberverbindung darzustellen, ließ zunächst die experimentelle Therapie an der unmittelbar die Spirochäten tödlich oder schädigend treffenden Hg-Wirkung zweifeln. *Döhring*, der das Verschwinden der Pallidae aus Syphiliden des Menschen unter verschiedener Hg-Allgemeinbehandlung studierte, stellte noch trotz des auch von ihm beobachteten, langsamen, Hand in Hand mit dem Rückgang der Erscheinungen erfolgenden Spirochätenschwunds die für verschiedene Präparate notwendigen Hg-Dosen vom chemotherapeutischen, parasiticiden Standpunkt fest. *Kolle* hingegen kam auf Grund seiner Tierexperimente zu dem Resultat, daß man sich die Wirkung des Quecksilbers bei der menschlichen Syphilis nur so vorstellen könne, daß es als Protoplasmagift den Organismus zum Fortkommen der Spirochäten ungeeignet mache, vergifte (Dosis toxica = curativa).

Der Eindruck des außerordentlich raschen, in Stunden vor sich gehenden Verschwindens der Syphiliserreger aus menschlichen und tierischen Efflorescenzen hatte seine Wirkung getan. Neuere Untersucher, die das hartnäckige Ausharren der Pallidae bei den üblichen Hg-Kuren des Menschen verfolgten, konnten sich mit dem Gedanken einer parasiticiden Wirkung des Metalls nicht abfinden. Dieselben Feststellungen, die *Lévy-Bing*, *Capelli* und *Gavazzani*, *Wechselmann* und *Löwenthal*, *Joanitescu* und *Galalescu*, *Kowalewski*, *Pollio* und *Fontana* als Beweis für eine unmittelbare Hg-Beeinflussung der Pallidae heranzogen, die Beobachtung ihres, wenn auch langsamen Ausbleibens im Reizserum von Efflorescenzen bei Hg-Therapie, dienen jetzt als Stütze für das Nichtvorhandensein dieses Effektes (*Fantl*, *Müller* und *Gross*, *Stejskal*). *Stejskal* präzisiert ihre Auffassung dahin, daß dem Quecksilber lediglich ein resorbierender Einfluß auf die spezifischen Infiltrate zukomme. Ziemlich dasselbe hat *Dupuytren* vor etwa 70 Jahren gesagt, wenn er darauf aufmerksam machte, daß man es bei dem syphilitischen Leiden mit zwei Übeln zu tun habe: dem entzündlichen und dem spezifischen, und daß durch Herabstimmung des entzündlichen Anteils zwar zeitweilige Dämpfung der Erscheinungen erfolgen möge, jedenfalls aber der spezifische Anteil bleiben werde.

Zur Beurteilung des Wertes eines Heilmittels verlangt *Bleuler*, daß zunächst einmal an einem genügend großen Material festgestellt werden müsse, wie die zu behandelnde Krankheit spontan verlaufe. Diesen Weg zur Beurteilung des Hg geht *F. Lesser* in jüngster Zeit. Er kommt zu dem Ergebnis, daß am Maßstabe der negativen WaR.



im Spätstadium gemessen, weder fehlende noch starke Hg-Behandlung der Frühperiode einen Einfluß erkennen lasse: ob mit Hg behandelt oder nicht, stets sind etwa 40% aller Infizierten negativ und ohne Erscheinungen, und dementsprechend seien alle Heilungen der Vorsalvarsanzeit Spontanheilungen. „Zusammenfassend", sagt *Lesser*, „möchte ich behaupten, daß ein geschlossener Indizienbeweis vorliegt, der zur Negierung des Hg als eines spirochätentötenden Mittels[1]) und somit eines Heilmittels der konstitutionellen Syphilis führen muß." Der Schluß, der in den Worten „und somit" liegt, muß aber beanstandet werden. Es ist nicht richtig, anzunehmen, ein Heilmittel einer Infektionskrankheit müsse deren Erreger unmittelbar angreifen. Beispielsweise stört nach *Stein* 10% Jodkali im Nährboden das Wachstum von Sporotrichon Beurmanni in der Kultur nicht, trotzdem heilt Sporotrichose mit großer Sicherheit durch Jodkaligebrauch. Diphtherieserum greift die Diphtheriebacillen auch nicht an und heilt doch. Gummata heilen unter Jod, und rezidivieren durchaus nicht immer, trotzdem vom Jodkali niemand eine spirillocide Wirkung annimmt (*Tomasczewski*).

Es muß denn auch festgestellt werden, daß *Mulzer* und *Bleier*, *Kolle* u. a. trotz fehlender Parasiticidie doch eine Heilwirkung des Hg eben auf dem Wege einer Organismusbeeinflussung annehmen und weiter auszubauen bestrebt sind. Z. T. wird die *Weichardt*sche Protoplasmaaktivierung jetzt zur Erklärung der Hg-Wirkung herangezogen (*Kolle*). Dabei sind zwei Wege denkbar, auf dem diese Wirkung zustande kommt. Die von *Schade* inaugurierte Annahme von der Katalyse durch Hg auch im Organismus war schon länger eine Stütze für Anhänger der sog. indirekten Wirkung dieses Metalls als therapeutisches Agens (*Dühring*). Und endlich kommt auch die von *H. Schulz* von jeher vertretene Theorie der stimulierenden Hg-Wirkung wieder zu ihrem Recht. In etwa decken sich auch die Ansichten *Bergels* mit einer Hg-Wirkung auf die Organismuszellen, wenn er auch vornehmlich die Lymphocyten dem Einfluß unterstellt. Aber *Jadassohn* ließ aus seiner Klinik auch die Tatsache mitteilen, daß Verrucae unter innerer Hg-Therapie schwinden. Auch hier dürfte doch eine celluläre Einwirkung die Hauptrolle spielen, die nicht auf Lymphocyten beschränkt ist. Nach dem, was wir sonst über Hg wissen, kann ich wenigstens in diesem Heilungsvorgang keine Bestätigung für die infektiöse Natur der Verruca sehen, die im übrigen nicht abgestritten werden soll.

Da nun auch weitere biologische Vorgänge, Fieberzacken unter Hg-Gebrauch und die *Jarisch-Herxheimer*sche Reaktion keinen Anhaltspunkt für eine direkte spirochätentötende Hg-Wirkung ergeben

[1]) Auf Grund der oben mitgeteilten Beobachtungen an Efflorescenzen und experimentellen Infektionen unter Hg. F.



haben, dürfte diese Frage wohl im negativen Sinne entschieden sein (siehe auch *Rost*).

Wenn also das Quecksilber die Spirochäten nicht direkt abtötet, kann man im Sinne der Chemotherapie nicht von quecksilberfesten Pallidae sprechen. Gegen Quecksilber resistente Syphilis muß dann also auf einer Störung des sonst mit großer Sicherheit verlaufenden Reaktionskomplexes Hg-Körperzelle beruhen, letzten Endes also auf das Gebiet der Funktions- und Konstitutionspathologie hinüberspielen.

Nach heutiger Vorstellung ist der Mechanismus der Salvarsanwirkung klarer und einfacher, da die unmittelbar die Spirillen treffende Eigenschaft als sicher gilt. Zwar nahm *F. Lesser* früher einen Standpunkt ein, der die organotrope, als stimulierend zu deutende Wirkung der Arsenikalien zum mindesten ein Hauptfaktor ihrer Pharmakologie sein ließ, wie *Uhlenhut* für das Atoxyl es auch annahm. Und *Finger* hat diese Seite der Arsenwirkung, die sich von der *Ehrlich*schen Idee ja weit entfernt, dauernd betont.

Es lassen sich auch viel klinische Beobachtungen anführen, die dem Organismus eine wesentliche Beteiligung bei der Salvarsanwirkung zusprechen. An diesen Punkt möchte ich mit einigen persönlichen Erfahrungen anknüpfen.

Daß Malaria tertiana der Therapie mit Salvarsan zugänglich ist, daß sie sogar recht gut, meist förmlich im Sinne einer Therapia magna sterilisans reagiert, ist bekannt. In Kleinasien haben wir während des Krieges bei Türken und Deutschen die besten Erfolge gehabt, zwei Injektionen von je 0,45 Neosalvarsan im Abstand von 6 Tagen brachten uns dieselben Erfolge wie eine gute Chininkur. Als wir dann in den Monaten November 1918 bis Februar 1919 zum Wohle der damals in Haidar Pascha bei Konstantinopel internierten 10000 Deutschen Soldaten diese Erfahrung ausnutzen wollten, wurden wir peinlich überrascht. Fünfhundert, teils fiebernde Parasitenträger, meist Frührezidive, wurden gefunden und wie erwähnt behandelt. Dazu schreibt *Rodenwaldt*: „Wir hatten uns der Hoffnung hingegeben, durch eine konsequente Durchbehandlung aller dieser Parasitenträger mit Neosalvarsan in zwei Dosen von 0,45 g, von denen die zweite 6 Tage nach der ersten gegeben wurde, die Leute radikal auszuheilen und parasitenfrei in die Heimat zu bringen. Diese Annahme war nach Erfolgen, die wir mit dieser Methode im Lazarettbetrieb in Smyrna gehabt hatten, nicht unberechtigt. Daß wir eine große Enttäuschung erlebt haben, daß der Mißerfolg gar kein vollständigerer hätte sein können, als wir ihn erlebten, da wenige Wochen später fast alle so behandelten Fälle dennoch rezidivierten, war praktisch beklagenswert, wissenschaftlich aber als ein Experiment im großen nicht ohne Wert, denn es zeigte



sich, daß die Wirkung der Medikamente bei Malaria — vom Chinin[1]) ist dasselbe nach vielen, auch an anderen Stellen gemachten Erfahrungen zu sagen — sehr von dem Allgemeinzustand der Behandelten und damit z. T. von den Außenbedingungen abhängt, unter denen der Behandelte sich befindet. Ergebnisse, die in Lazarettbehandlung gewonnen sind, lassen sich eben nicht verallgemeinern. Hier versagte eine im Lazarett bei Bettbehandlung der Kranken wirksame Therapie vollständig, da die Behandelten in naßkalter Umgebung unter Zelten in feuchten Wintermonaten lebten und, was wohl auch nicht unberücksichtigt bleiben darf, sich in einem Zustande psychischer Depression befanden, der durch ihre von der Heimat abgetrennte Lage, durch die Sorgen um das Vaterland und die Familie in der Heimat bedingt war."

Das ist eine Bewertung konstitutioneller Faktoren, die zu der Annahme zwingt, daß zwar eine vorübergehende Verminderung der Malariaplasmodien mit Entfieberung durch Salvarsan zu erzielen war, daß aber der eigentlich gewollte und oft gesehene definitive Heilungsprozeß eben wegen des Zustandes des Wirtsorganismus ausblieb, daß also anscheinend eine gewisse Parasiticidie auch in diesen mißlungenen Fällen eintrat, indessen der Zellreiz des Arsens den endgültigen Effekt der Dauerheilung eben wegen Versagens der Zellen nicht erreichte. Weitergehende Schlüsse über das Zustandekommen des ja in allen Fällen zunächst aufgetretenen Verschwindens der Plasmodien läßt dies Experiment im großen nicht zu; ob es direkt oder ebenfalls durch Organwirkung eingetreten ist, bleibt unentschieden. Aber *Külz* hält auch diese ins Auge fallende schlagartige Wirkung, die sich im Verschwinden der Unmenge von Parasiten bei manchen Krankheiten unter Salvarsan zeigt, für indirekt bedingt, indem das Salvarsan nach Art der Katalysatoren parasiticide Fähigkeiten des Organismus steigert: „Hätten wir bei ihr (der Salvarsanwirkung) eine sog. Sterilisatio magna, so ist nicht einzusehen, warum diese direkt blutdesinfizierende Kraft innerhalb der Blutflüssigkeit eines Schwächlings weniger wirken sollte als bei kräftigen Menschen. Nehmen wir aber eine kompliziertere Wirkung an, bei der unter anderem parasiticide Fähigkeiten des Körpers ausgelöst und katalytisch gesteigert werden, so ist es sehr wohl von Belang, ob diese Mitwirkung von einem daniederliegenden oder noch leistungsfähigen Organismus übernommen wird." Dieser Auffassung *Külz'*

[1]) (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1920, S. 173.) Für Chinin kommt *Mühlens* zu einem ähnlichen Ergebnis, wie es hier für das Salvarsan entwickelt wird. Bei der Behandlung von Tertianarückfällen leisteten tägliche Injektionen von 0,25 g Chininurethan oder 0,3 Chinin per os dasselbe und besseres als intensive Behandlung und keine noch so energische Behandlung vermochte sicher vor Rückfällen zu schützen. Dies spricht nach *Mühlens* für eine indirekte parasiticide Wirkung durch Steigerung der natürlichen Abwehrstoffe, eine Anschauung, die *Hugo Schulz* seit langer Zeit vertritt.



liegen Beobachtungen bei Recurrensepidemien zugrunde, daß unter sonst gleichen epidemischen Bedingungen, bei gleichem Genius epidemicus, gut ernährte Individuen mit Sicherheit ihre Recurrensspirillen durch einmal 0,45 Neosalvarsan verlieren, während Kachektische, Unterernährte bis zu 60% Versager bieten.

Über das Verhalten der Syphilis habe ich eine ähnliche Wahrnehmung gemacht, bei der, wenn es nicht auch sich um reine Salvarsanfälle handelt, dies Medikament doch eine ausschlaggebende Rolle spielte.

Für die Lues mit ihrem chronischen Verlauf aus einem begrenzte Zeit beobachteten Material Ablauftypen auszuschälen, ist ein mißliches Unterfangen. Trotzdem, glaube ich, hat folgende Zusammenstellung einen gewissen Wert, da alle Beobachtungen und serologischen Untersuchungen einheitlich vom selben Untersucher angestellt wurden.

Ich hatte Gelegenheit, mit genau gleichen Behandlungsmodus eine Serie frischer Syphilitiker einmal im Sommer 1918 in Smyrna zu behandeln und serologisch zu kontrollieren, ein anderes Mal Sommer 1919 ebensolches Material in Deutschland (Rostock).

In Smyrna handelte es sich um Europäer und Türken, die unter recht guten äußeren Verhältnissen lebten, bei denen jedenfalls von den Folgen einer Blockade nichts zu merken war, man konnte unbedenklich mit normalen Dosen Salvarsan und Hg, stets am selben Tage verabfolgt, vorgehen, ohne schlechte Verträglichkeit befürchten zu müssen. Der Erfolg war denn auch durchaus so, wie man es aus der Vorkriegszeit zu sehen gewohnt war, der größere Teil wurde rasch WaR.-negativ. Ich bin mir bewußt, hiermit für den definitiven Verlauf nichts ausgesagt zu haben, indessen ist ein schnelles oder langsames Schwinden der WaR. doch wohl als eine greifbare Reaktion des erkrankten Organismus auf die Therapie zu verwerten, vorausgesetzt, daß gleiche Technik und Versuchsbedingungen eingehalten werden.

Am Kriegsende war man bekanntlich in den von der Blockade betroffenen Gebieten gezwungen, auf den mangelhaften Ernährungszustand bei der Luestherapie weitgehend Rücksicht zu nehmen. Kombinierte Kuren wurden schlecht vertragen und daß deshalb auch wenigstens die momentanen therapeutischen Erfolge mitunter schlechter waren als früher, nahm nicht wunder.

Sommer 1919 konnten wir aber in Rostock schon sehr wohl wieder kombinieren, Hg und Salvarsan wurden wieder am selben Tage gegeben, und dabei benutzte ich die Gelegenheit, insbesondere frische Luetiker nach demselben Schema zu behandeln wie in Smyrna und ebenso serologisch zu kontrollieren. Und dabei zeigte sich, daß diesmal unter demselben Kurmaß ein erheblich geringerer Prozentsatz WaR.-negativ wurde als in Smyrna.



Eine Tabelle gibt eine Übersicht über die Resultate, die Salvarsanmenge ist als Durchschnittsmenge der jeweiligen Gruppe und in Gramm angegeben, die Quecksilbermenge der Zeit nach ebenfalls im Durchschnitt; es wurden wöchentlich zweimal 8 ctg Hg. sal. verabfolgt, von der dritten Hg-Injektion jedesmal eine Neosalvarsaninjektion gleichzeitig, durchweg 0,3—0,45; von der sechsten Hg-Injektion ab nur wöchentlich einmal Salvarsan.

Smyrna 1918	15 Fälle negativ nach 2,12 Neo und 4,1 Wochen	Hg = 65,2 %
	8 Fälle positiv nach 2,85 Neo und 5,8 Wochen	Hg = 34,8 %
Rostock 1919	9 Fälle negativ nach 2,30 Neo und 5,8 Wochen	Hg = 31,0 %
	20 Fälle positiv nach 2,40 Neo und 5,9 Wochen	Hg = 69,0 %

Inzwischen sind unsere Erfolge wieder besser geworden und haben die der Vorkriegszeit erreicht.

Die geringere Reaktionsfähigkeit des deutschen Materials von 1919 ist in die Augen springend. Von einer besonders schweren oder leichten Luesform im Orient, auf besonderen Pallidaerassen beruhend, haben wir und auch frühere Beobachter, der dortigen Verhältnisse nichts gemerkt. Unsere Medikamente waren dieselben, 40% Zierleröle und unverfälschtes Neosalvarsan, nur die konstitutionellen Bedingungen, soweit sie von der Umwelt abhängen (Kondition *Tandlers*, der paratypische Anteil der Disposition nach *H. W. Siemens*, ökologische Faktoren nach *Ludovici*) können andere gewesen sein. Wenn diese aber bei chemotherapeutischen Effekten eine Rolle spielen, und es hat nach obigen und vielen anderen Beobachtungen (*Finger*) auch für die Lues einen solchen Anschein, dann muß eine indirekte Wirkung auch des Salvarsans vorhanden sein.

Während wir für das Kreisen des Hg im Organismus relativ einfache Vorgänge annehmen, da große Differenzen bei verschiedenen Präparaten und Einverleibungsmethoden nicht bestehen, ist das bei den modernen Arsenikalien anders. Wenn wir eine Salvarsaninjektion machen, führen wir eben nicht ein als Salvarsan wirkendes Medikament ein, da im Urin kein Salvarsan wieder erscheint. *Sieburg* wies als erster auf die verschiedenen chemisch auch faßbaren Zerfallsprodukte des Salvarsanmoleküls hin, die sich im Urin mit Salvarsan Behandelter finden. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach einer Injektion von Altsalvarsan wird die Amidophenolkomponente quantitativ ausgeschieden, dagegen nur etwa 40% des eingeführten Arsens. Die erste erscheint als O-Acetamidophenolschwefelsäure und als Carbonyl-O-amidophenol, das zunächst ausgeschiedene Arsen als Oxy-amidophenylarsinsäure und Oxyphenylarsinsäure zu etwa 75%, die restlichen 25% als ionisiertes fünf- und dreiwertiges Arsen. Alle arsenhaltigen Komponenten förderten aber, wie gesagt, in den 48 Stunden nur 40% des im Salvarsan einverleibten Arsens zutage. Die erwähnten Arsine,

Oxydationsprodukte des Arsenobenzols, sind z. T. viel giftiger als Salvarsan, aber auch therapeutisch wirksamer, worauf *Hata* schon hinweist.

Ihr chemotherapeutischer Index nähert sich der Zahl 1. Sie sind gefürchtet als unkontrollierbare Zersetzungsprodukte länger der Luft ausgesetzten Salvarsans, sie sind erwünscht in dem Linserschen Gemisch, wo ihre Entstehung durch das oxydierende Sublimat bewirkt, durch dessen Menge aber auch reguliert wird. Es dürfte keinen Zweifel unterliegen, daß das promptere Verschwinden der Spirochäten aus Efflorescenzen nach einer Linserinjektion durch deren Gehalt an Arsinoxyden bedingt ist (s. a. *Kolle*).

Amerikanische Versuche von *Voegtlin* und *Smith* machen dies hochwahrscheinlich. Verfolgt man durch Zählungen von Trypanosomen im Blut von Versuchstieren deren Verschwinden, so ergibt sich für einige Zeit geschüttelte Salvarsanlösungen offenbar Hand in Hand mit zunehmender Oxydation eine zunehmende Beschleunigung desselben. Es ist also wohl möglich, daß die schlagartige Wirkung, die einer Salvarsaninjektion folgt und sich in rapidem Abnehmen der Parasitenzahl (Trypanosomen, Plasmodien, Spirochäten) äußert, durch Vergiftung der Parasiten mit Arsinoxyden erfolgt. Zwingend ist dieser Schluß aber nicht. Auch die Abwehrkräfte des Organismus vernichten in der Krisis des Recurrensfiebers beispielsweise in wenigen Stunden eine Unzahl Spirillen ohne therapeutische Beeinflussung. Und je giftiger ein Stoff ist, um so wirksamer als therapeutischer Reiz kann er sein. Diese Auffassung, auf die Syphilis übertragen, würde erklären, warum die Spirochäten gerade aus Syphiliden der äußeren Bedeckungen offenbar rascher verschwinden als aus anderen Organen, eine Tatsache, die durch das häufige Vorkommen der „refraktären Syphilis“ mit der einzigen Erscheinung der positiven WaR. bestätigt wird. Arsen und seine Derivale wirken gerade auf das Hautorgan als spezieller Reiz, der unerwünscht starke Formen annehmend, zu Dermatitis und den übrigen bekannten Arsenschädigungen führt. Diese Annahme vertritt in neuester Zeit *Buschke* und *Freymann* und *Keller*, indem sie von dem Auftreten lichenoider arsenotoxischer Exanthemformen nach Salvarsan ausgehen. Untersuchungen dieses Gebietes sind an unserer Klinik im Gange, insbesondere von dem Gesichtspunkt aus, welche Rolle die verschiedenen luetischen Efflorescenzen beim Verschwinden der Spirochäten spielen.

Ebenso, wie also einmal die tausendfach vertragene Salvarsandosis zu einer Dermatitis führen kann, ohne daß wir die Disposition zu dieser Reaktion auf den Arsen- (oder Arsinoxyd-?) Reiz dem Hautorgan ansehen können, ebenso kann auch einmal die Anregung der spirillociden Fähigkeit des spezifischen Hautinfiltrates durch dasselbe Medikament



ausbleiben, ohne erkennbare Ursache. Und in der Tat findet man ja auch eine ganze Skala bei der Durchuntersuchung zahlreicher Luesfälle unter der Therapie, indem der eine Fall sofort, der andere erst nach mehreren Injektionen seine nachweisbaren Spirochäten verliert (*Frei*).

Welche Rolle das nach Beendigung der Ausscheidung des organisch gebundenen Arsens im Körper zurückbehaltene Metall des Salvarsans spielt, ist hierbei noch nicht berücksichtigt. *O. Schmiedeberg* schreibt aber auch diesem beträchtlichen Arsenrest eine vom Körper automatisch regulierte und durch direkte Arsenzuführung nicht erreichbare Wirkung zu.

Bei näherer Betrachtung stellt sich die Salvarsanwirkung also als erheblich komplizierter heraus als die Hg-Wirkung, eben wegen der Vielzahl der Arsenverbindungen, die im Organismus entstehen.

Feldt teilt die Chemotherapeutica ein in ätiotrop, auf die Erreger wirkende, wie Salvarsan, Optochin, Chinin, und nosotrop, auf erkrankte Körperzellen wirkende wie Krysolgan und Hg. Für einen Körper, der gemeinhin der ersten Reihe zugezählt wird, das Trypaflavin, teilt *R. Stephan* diese Anschauung nicht. Seine Wirkung führt er auf Grund seiner Blutuntersuchungen und des sonstigen Verhaltens der Gewebe unter Trypaflavinwirkung auf die anregende, reizende Wirkung gegenüber dem Bindegewebsapparat zurück. Dies ist nach ihm der Haupteffekt des Trypaflavins, der sich mit einem keimschädigenden vielleicht kombiniert. In demselben Sinne kann man die Salvarsanwirkung ohne biologischen Widerspruch deuten. Mit dieser Auffassung steht das vollständige Versagen des Salvarsans bei der Paralyse, die *Jakob* eine Spirillose eines abwehrunfähigen Gehirnes nennt, durchaus in Einklang, ferner die stets langsamere Reaktion luetischer Erkrankungen des Zentralnervensystems auf die Therapie. Die Ursache hierfür lediglich in einem Nichtherankommen des Salvarsans an die Spirochäten zu suchen, ist zwar im Sinne einer rein parasiticiden Theorie ansprechend; wenn man aber für das Zustandekommen der Paralyse konstitutionelle Faktoren in Gestalt mangelnder Abwehrfähigkeit des betroffenen Gewebes bei einem Teil der vielen infizierten Gehirne annimmt, dann kann man dies auch für das Versagen der sonst, vornehmlich in anderen Geweben, fast stets wirksamen Therapie.

Es würde somit auch für die gegen Salvarsan resistente Syphilis in weiterem Sinne dasselbe gelten, was oben in bezug auf das Versagen der Hg-Therapie gesagt ist: Die Ursache liegt zum großen Teil in einer Störung des Reaktionskomplexes Körperzelle-Arsenderivat, nicht im Sinne eines Nichtauftretens der „avideren“ Salvarsanzerfallsprodukte, sondern wegen Nichtansprechens der in Frage kommenden Zellen auf deren Reiz.



Zusammenfassung: Nicht nur Syphilisfälle, deren äußere Erscheinungen mit ihren Spirochäten auf die gewohnte Therapie nicht zurückgehen, sind als „refraktär“ zu bezeichnen, sondern auch die viel häufigeren, bei denen lediglich die positive Serumreaktion eine Persistenz der Spirochäten anzeigt.

Die Ursache für ein solches Versagen der Quecksilbertherapie ist bei der fehlenden Parasiticidie dieses Metalls in einer mangelnden Reizbarkeit der Körperzellen durch Hg zu suchen.

Für das Salvarsan, dessen Wirkung nur bedingt als direkt parasiticid angesehen wird, gilt dieselbe Auffassung.

Literatur.

Arzt und *Kerl*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 1. — *Balina*, Ref. in Dermatol. Wochenschr. **60**, 221. 1915. — *Bergel*, Klin.-therapeut. Wochenschr. 1922, Nr. 5. — *Blaschko*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **113**, 143. 1912. — *Bleuler*, Das autistisch und indisziplinierte Denken in der Medizin. Springer 1921. — *Buschke* und *Freymann*, Med. Klinik 1921, S. 899. — *Buschke* und *Freymann*, Dermatol. Wochenschr. 1921, S. 945. — *Capelli* und *Gavazzani*, Ref. in Ann. de dermatol. et de syph. 1908, S. 539. — *Dohi*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **6**, 171. 1909. — *Döhring*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **121**, 330. 1916. — *Dühring*, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 11. — *Dupuytren*, nach *v. Breuning*, Dtsch. Klinik 1852, S. 316. — *Ehrlich-Hata*, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Springer 1910. — *Fantl*, Dermatol. Wochenschr. **70**, 81. 1920. — *Feldt*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 52. — *Finger*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 15. — *Finger*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **113**, 285. 1912. — *Finger*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**, 344. 1921. — *Fischl*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 37. — *Frei*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134**, 119. 1921. — *Funfack*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12. — *Glaser*, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 27. — *Jakob*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., Orig. **52**, 17. 1919. — *Keller*, Dermatol. Wochenschr. 1922, Nr. 1. — *Kolle*, Dermatol. Zeitschr. **27**, 1. 1919. — *Kolle*, Med. Klinik 1920, Nr. 50. — *Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **86**, 265. 1907. — *Külz*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **20**, 491. 1916. — *Külz*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **21**, 181. 1917. — *Lesser*, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 43. — *Lesser*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24—32. — *Lesser*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 35. — *Lévy-Bing*, Le microorganisme de syphilis. Paris 1907. — *Lévy-Bing*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **113**, 623. 1912. — *Lomholt* und *Kissmeyer*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 40. — *Luithlen* und *Mucha*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 23. — *Lutz*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38. — *Meyer*, Dermatol. Zeitschr. **29**, 393. 1912. — *Müller* und *Groß*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 14. — *Mulzer* und *Bleyer*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 41. — *Negendank*, Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 51. — *Neisser*, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Springer 1911. — *Neuber*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **105**, 99 und 431. 1910. — *Oppenheim*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 37. — *Pinkus*, Dermatol. Zeitschr. **19**, 675. 1912. — *Riebes*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **118**, 757. 1913. — *Rodenwaldt*, Seuchenkämpfe. Heidelberg 1921. — *Rodenwaldt*, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **23**, 555. 1919. — *Rosenthal*, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 3. — *Rost*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 5. — *Sieburg*, Hoppe-

Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **97**, 53. 1916. — *Siemens*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 44. — *Stein, R.*, Arch. f. Dermatol. und Syphilis, Orig. **98**, 19. 1909. — *Stejskal*, Dermatol. Wochenschr. 69, 651. 1919. — *Stern*, Med. Klinik 1907, Nr. 32. — *Stern*, Dermatol. Zeitschr. **17**, 385. 1910. — *Stephan*, Med. Klinik 1921, Nr. 17. — *Schade*, Die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Leipzig 1908. — *Schmiedeberg*, Grundriß der Pharmakologie. — *Schulz, H.*, Pharmakotherapie (in Eulenburg-Samuels Encyklopädie). — *Schulz, H.*, Wirkung und Anwendung der unorganischen Arzneistoffe. Leipzig 1920. — *Thalmann*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 13. — *Thalmann*, Die Syphilis und ihre Behandlung im Lichte neuerer Forschung. Dresden 1906. — *Tomasczewski*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 14. — *Ullmann*, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 5 und 23. — *Voegtlin* und *Smith*, Journ. of pharmacol. a. exp. therap. **15**, Nr. 5. 1920. — *Weise*, Dermatol. Zeitschr. **33**, 239. 1921. — *Ziemann*, Dermatol. Wochenschr. **74**, 45. 1922.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand Prof. *C. Kreibich*].)

Carcinomentwicklung in einem Dermoid der Haut.

Von

Dr. **Siegm. Schoenhof,**
Assistent der Klinik.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. März 1922.)

Die Entstehung von Carcinomen in epithelialen Hautcysten, die früher sogar vollständig geleugnet wurde, stellt ein recht seltenes Ereignis dar. Es kommt hierbei am häufigsten in einer bereits aufgebrochenen oder längere Zeit ulcerierten Cyste zu einer malignen Wucherung der Wand oder seltener zur Carcinomentwicklung in noch geschlossener Cyste. Gerade diese Fälle aber sind es, welche uns über die Vorgänge, die zur Entstehung des Carcinoms führen, aufklären können. Über einen hierher gehörenden Fall, den wir an unserer Klinik beobachten konnten, wollen wir daher im folgenden berichten.

Der 48 jährige Hilfsarbeiter F. V. bemerkte schon seit mehr als 10 Jahren an der Außenseite des rechten Oberschenkels eine schmerzlose, gut verschiebliche Geschwulst, die ihm weiter keine Beschwerden verursachte. Seit Juni 1921 ist nun diese Geschwulst größer und schmerzhaft geworden, die Haut darüber gerötet. Vor einigen Tagen ist sie aufgebrochen und entleerte dünnflüssigen Eiter. Pat. gibt an, daß er sich in letzter Zeit niemals an dieser Stelle verletzt hätte, nur seit die Geschwulst gewachsen sei, habe er sich öfter daran gestoßen. Auch eine Verletzung vor längerer Zeit, bevor er die Geschwulst bemerkt habe, lehnt der Patient bestimmt ab.

Pat. gelangte am 27. IX. 1921 zur Aufnahme an unsere Klinik. Der senile, hagere Mann zeigt an der Außenseite des rechten Oberschenkels, knapp an der Glutäalfurche einen etwa hühnereigroßen, derb elastischen, unter der Haut gelegenen Tumor, der auf der Unterlage, der Fascia lata, nach allen Richtungen gut beweglich ist. Die Haut über dem Tumor ist lividrot verfärbt, allenthalben verschieblich und ist nur an zwei Stellen, an der Kuppe des Tumors und an der abhängigen Partie inniger mit diesem verwachsen. Dort ist die Haut in etwa Hellerstückgröße verdünnt, hellrot und es besteht deutlich Fluktuation, namentlich an der unteren Stelle, in deren Zentrum auch eine kleine Fistel mündet, die serösen Eiter entleert. In der nächsten Umgebung finden sich einige dilatierte Venen sowie mehrere braunrote Flecke, wie nach abgelaufenen Furunkeln. In der rechten Leistengegend mehrere haselnußgroße, derbe Drüsen.

Die am 28. IX. vorgenommene Probeexcision ergab ein unter der Haut gelegenes, mit dieser nirgends in Verbindung stehendes Plattenepithelcarcinom mit starker Verhornung und Hornperlenbildung, das anscheinend von einer unter der



Haut gelegenen Epithelauskleidung einer Cyste ausgeht. Auf Grund dieses histologischen Befundes sowie der scharfen Abgrenzung des Tumors gegen die Unterlage und die Umgebung und der Verschieblichkeit der Haut über dem Tumor stellten wir die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Carcinom in einem „Atherom" und überwiesen den Fall zwecks Radikaloperation der Chirurgischen Klinik Prof. *Schloffer*.

Dort wurde am 4. X. die Excision des Tumors 2—3 Querfinger im Gesunden mit Excision der darunter liegenden Fascie und eines Teiles der Muskulatur vorgenommen. Gleichzeitig wurden die vergrößerten rechtsseitigen Leistendrüsen exstirpiert.

Der Tumor stellt einen $5^1/_2$ cm langen, 4 cm breiten und ca. 2 cm hohen unter der Haut gelegenen flachen Knoten dar, dem zwei etwa haselnuß- und kirschkerngroße Tochterknoten aufsitzen, die inniger mit der Haut verbunden sind, und von denen der erstere an seiner Kuppe ein über linsengroßes flaches Geschwür der bedeckenden Haut aufweist. Ein Schnitt durch die Kuppe des Tumors (Abb. 1) ergibt, daß es sich um eine cystische Geschwulst handelt. Nach oben zu (in der Abbildung rechts) ist das Cystenlumen und die Wand anscheinend noch völlig normal. Das Lumen enthält abgestoßene Hornmassen und Detritus, die Wand wird von einem gelbweißen, ziemlich derben Gewebe gebildet, das gegen das Lumen mehrere papilläre Excrescenzen aufweist, nach außen aber eine scharfe feinzackige Grenzlinie zeigt. An diese schließt sich eine etwa 5 mm dicke Kapsel mit deutlicher Parallelstreifung an, die dort, wo sie der Haut benachbart ist, ohne scharfe Grenze in das subcutane Gewebe übergeht. Am unteren Pol dieser Cyste (in der Abbildung links) besteht ein Defekt der Cystenwand. Hier schließt sich ohne deutliche Abgrenzung ein etwa walnußgroßer Knoten von braungelber Farbe an, der eine ausgesprochene, meist radiär gestellte Felderung zeigt und von einem querverlaufenden Spalt durchzogen wird, der durch den beschriebenen Wanddefekt mit dem Lumen der Cyste in Verbindung steht. Auch dieser Knoten ist an seiner Basis und nach unten von einer schmalen, anscheinend bindegewebigen Kapsel umschlossen, während ihm gegen die bedeckende Haut zu zwei gleich gebaute Tochterknoten aufsitzen, von denen der erste bis an die hier verdünnte Haut heranreicht, aber noch immer scharf von ihr geschieden ist, während der zweite, in seinem oberen Teil nekrotisch, durch eine schmale Fistel mit dem oben beschriebenen flachen Geschwür der Haut zusammenhängt.

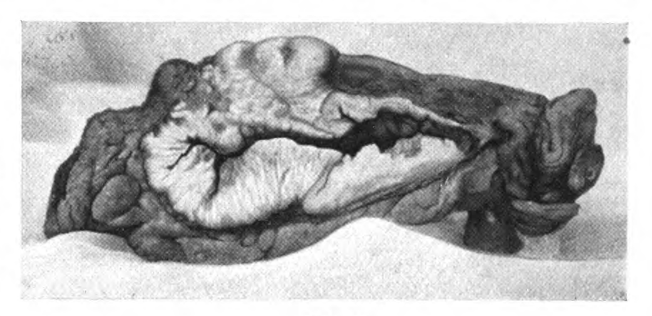


Abb. 1.

Aus der einen Hälfte des Tumors wurden mehrere Scheiben entnommen und histologisch untersucht. Ein Schnitt ungefähr durch die Mitte des Tumors zeigt das Bild einer unter der Haut gelegenen Cyste (Abb. 2). Ihre Wand wird oben von einer ziemlich breiten Schichte kernarmen Bindegewebes gebildet, dessen Bündel zum Teil parallel, zum Teil in spitzem Winkel sich kreuzend verlaufen und zwischen denen größere und kleinere Gefäße liegen. Zwischen diesen Bindegewebsbündeln finden sich ziemlich reichlich meist um die Gefäße angeordnete kleinzellige Infiltrate. Nach innen zu gehen von diesem bindegewebigen Balg zahlreiche gut entwickelte Papillen ab, die mit Epithel ausgekleidet sind. Dieses zeigt alle Schichten der äußeren Haut, also basal eine Lage von Cylinderzellen,



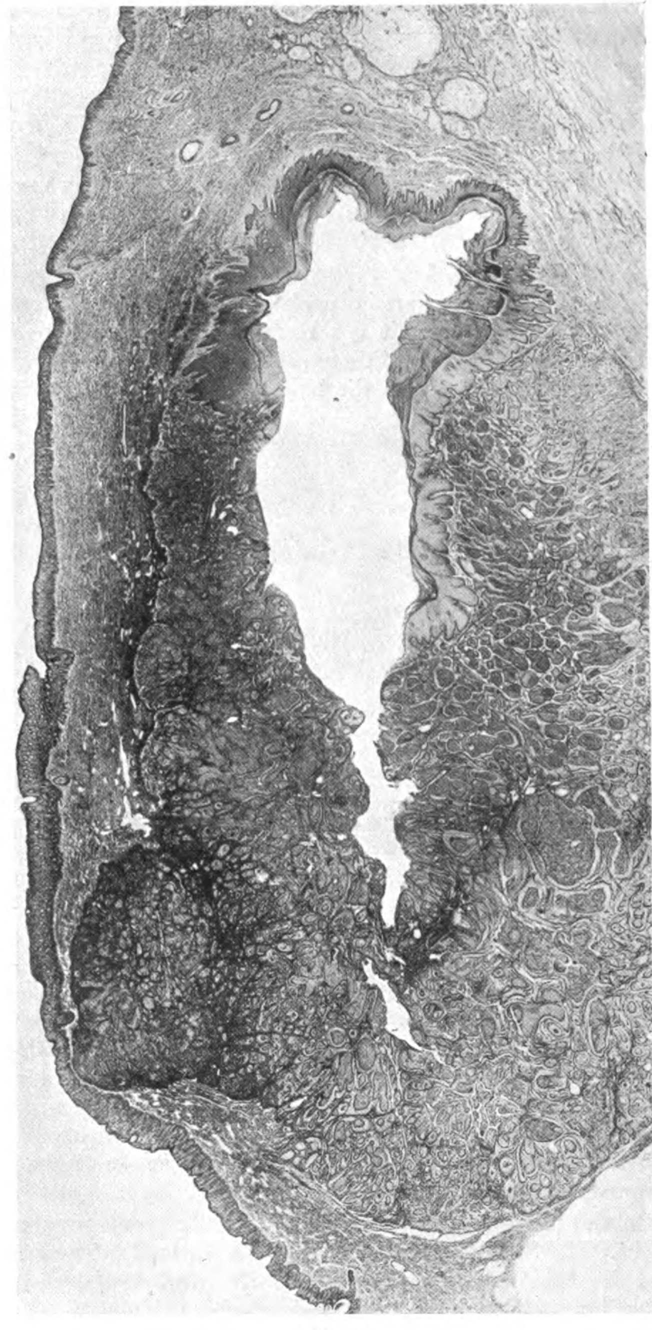


Abb. 2.

auf diese folgend eine mehrschichtige Lage von polygonalen Zellen, entsprechend dem Stratum spinosum, an das sich ein meist deutliches Stratum granulosum anschließt, das in eine breitere oder schmälere, meist aber ziemlich mächtige Hornschichte übergeht. Von Anhangsgebilden der Haut finden sich nur einige wenige Haare in atrophischen Haarbälgen. Vereinzelt sieht man in der Hornschichte mit Hämatoxylin tiefblau gefärbte kleine Kalkschollen. Diese der äußeren Haut entsprechende Wandauskleidung nimmt aber nur etwa ein Drittel des Hohlraumes ein. An sie schließt sich in zwei- bis vierfacher Wandstärke ein Gewebe an, das aus soliden Strängen und Nestern besteht, die sich aus Epithelzellen aufbauen und durch kleinzellig infiltrierte Bindegewebssepten geschieden werden. Diese Stränge lassen an der Peripherie eine deutliche Cylinderzellschichte erkennen, nach innen zu bestehen sie aus polygonalen Zellen und zeigen im Zentrum mehr oder weniger ausgedehnte, zwiebelschalenartig angeordnete, mit Eosin intensiv rotgefärbte Verhornungen und Hornperlen. Auch dieses Gewebe ist fast allseits von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, gegen die äußere Haut zu finden sich aber vereinzelt derartige Züge auch schon in der Kapsel, und an einer Stelle haben sie diese durchbrochen und steigen

hier bis gegen die äußere Haut auf, sind aber von dieser stets noch durch eine schmale Zone kleinzelliger Infiltration geschieden. Die äußere Haut selbst zeigt keine Besonderheiten.

In mehr gegen die Peripherie des Tumors geführten Schnitten (Abb. 3) sieht man die Cystenwand allseits von einer der äußeren Haut entsprechenden papillentragenden Epithelauskleidung gebildet, welche nach innen zu mächtige Verhornung aufweist. Anhangsgebilde wie Haare oder Haarbälge sind hier nicht nachweisbar. Nach außen zu wird diese Auskleidung ungefähr bis zur Hälfte von einer breiten bindegewebigen Kapsel umschlossen, während die andere Hälfte von den oben beschriebenen aus Epithelzellen aufgebauten Zügen und Nestern mantelartig

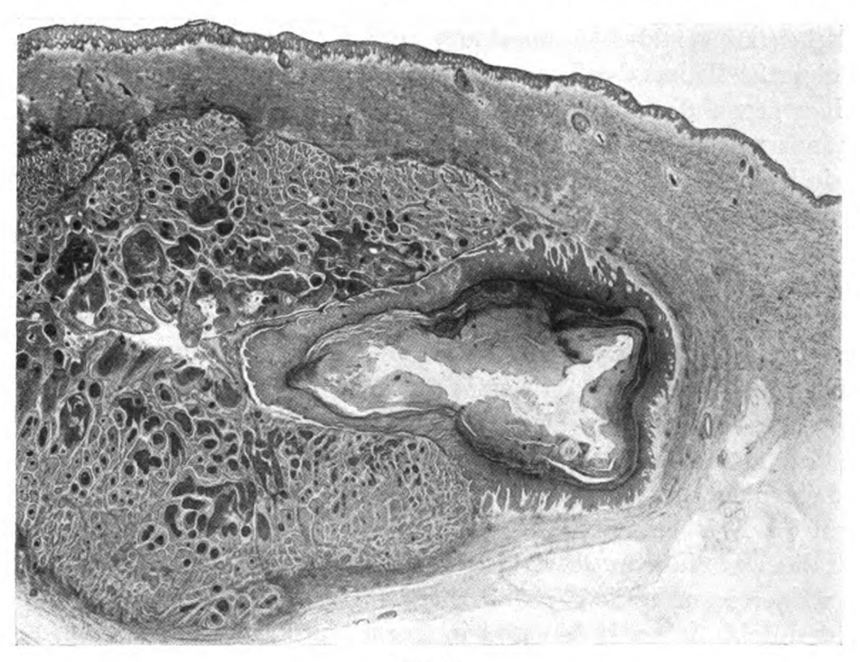


Abb. 3.

umgeben wird, so zwar, daß aber stets noch eine schmale entzündliche Zone zwischen ihnen und der Wand bleibt. Diese Tumormassen werden nach außen allseits von einem entzündlichen Infiltrate und einer breiteren oder schmäleren bindegewebigen Kapsel umgeben und erreichen hier nirgends die äußere Haut.

Erwähnt sei schließlich noch der Befund an der oben beschriebenen Fistel. Die vollkommen normale äußere Haut zeigt hier eine kleine Lücke. Unter der Haut, von dieser aber stets getrennt, finden sich wieder die schon beschriebenen Stränge und Nester des Tumorgewebes, welche sich nur im Bereiche des Defektes dicht an die Papillen der äußeren Haut anlegen und die hier und im Bereiche der Fistel mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen zeigen.

Es handelt sich also nach dem histologischen Befund um eine in der Subcutis gelegene Dermoidcyste der Haut, die durch eine ziemlich breite bindegewebige Kapsel scharf gegen die Umgebung abgegrenzt ist. Von dieser gehen zahlreiche Papillen ab, welche mit einer gut entwickelten normalen Epidermis überkleidet sind und in den obersten Schichten starke Verhornung zeigen. Der Inhalt der Cyste besteht aus



abgestoßenen Hornmassen und Detritus. Von Anhangsgebilden der Haut finden sich nur spärliche schlecht entwickelte Haare in atrophischen Haarbälgen. An einer Stelle der Wand, und zwar am unteren Pol der Cyste, ist es nun zur Entwicklung eines Plattenepithelcarcinoms mit reichlicher Hornperlenbildung gekommen. Dieses Carcinom ist nach außen — nicht gegen das Cystenlumen — gewachsen, hat zunächst die ganze Kapsel erfüllt, so zwar, daß es die seitlichen Teile der Cystenwand mantelartig umgibt, daß sich aber bis auf die Stelle, von der es ausgegangen ist, allenthalben ein breiterer oder schmälerer Zwischenraum zwischen Carcinom und Cystenwand nachweisen läßt. An einer Stelle hat der Tumor schließlich die Kapsel durchbrochen und ist hier gegen die äußere Haut zu gewachsen. Auch hier steht er aber nirgends mit dieser in Verbindung, sondern ist auch dort, wo er ganz an sie heranreicht, immer noch durch eine schmale Zone entzündlichen Gewebes von ihr getrennt, bis auf eine kleine Partie, wo nekrotische Teile des Tumors durch eine Fistel bis an die äußere Haut heranreichen. Was in unserem Falle die Veranlassung zur Entwicklung des Carcinoms gegeben hat, können wir nicht mit Bestimmtheit sagen, doch drängt sich uns, nach der Lage des Tumors und namentlich nach seinem Ausgange von der abhängigen Partie des Dermoids, der Gedanke auf, daß häufige Irritationen der Cyste beim Setzen usw. wohl eine Ursache für die Carcinomentwicklung gegeben haben.

Dermoide am Oberschenkel sind nicht häufig, doch wurden sie schon beschrieben. So beschreibt *Chiari* ein derartiges Dermoid, bei dem die von einer umschriebenen Stelle der Wand ausgehenden papillären Excrescenzen die gegenüberliegende Cystenwand und die deckende Haut durchbrochen haben und in Form eines Hauthornes nach außen gewachsen waren. Differentialdiagnostisch könnte man höchstens noch an eine traumatische Epithelcyste als Ausgangspunkt des Carcinoms denken. Dagegen spricht die Anamnese des Patienten, der jede Verletzung an dieser Stelle ablehnt, und der sich doch an ein stärkeres Trauma, denn nur ein solches könnte zur Epithelverlagerung und Cystenbildung geführt haben, erinnern müßte, sowie der Umstand, daß in der Wand der Cyste einzelne Haare nachgewiesen werden konnten, während nach postembryonaler Verlagerung von Hautkeimen nur Epidermoidcysten, nicht Dermoide entstehen (*Lexer*).

Bevor wir nun an die Erörterung der hierher gehörigen, bisher beschriebenen Fälle von Carcinombildung in epidermalen Hautcysten gehen, müssen wir kurz die Ätiologie und Anatomie der verschiedenen hierher gehörigen cystischen Geschwülste der Haut besprechen, um so mehr als namentlich in der älteren Literatur hier oft dieselben Bezeichnungen für verschiedene Bildungen vorkommen. Die in Frage kommen-



den Gebilde sind das *Atherom*, das *Epidermoid* und *Dermoid* und die traumatischen *Epithelcysten*.

Namentlich der Ausdruck *Atherom*, den wir wohl nur mehr als klinischen Begriff führen können, hat hier viel Verwirrung angerichtet. Wir verstehen darunter erbsen- bis faustgroße, meist auf der Unterlage gut verschiebliche Tumoren von kugeliger Form, welche bald in der Tiefe des Coriums, bald im subcutanen Gewebe sitzen, deren Innenfläche mit Epidermiszellen ausgekleidet ist, und die meist einen grützebreiähnlichen Inhalt von abgestoßenen Epithelien, Cholestearinkristallen, Detritusmassen und Fett zeigen. Nach den genauen Untersuchungen *Chiaris* haben wir es aber mit zweierlei genetisch scharf zu trennenden Gebilden zu tun, welche sich meist auch anatomisch und histologisch voneinander abgrenzen lassen. Es handelt sich zum Teil um sog. *Retentionscysten* der Haut, die bei Verlegung der Hautfollikel durch Retention des Inhalts aus den Haarbälgen und Talgdrüsenausführungsgängen entstehen (*Follikelcysten Chiaris*), zum Teil um Neubildungen meist cystischer Natur, die aller Wahrscheinlichkeit nach ihren Ursprung einer im fötalen Leben stattgehabten Abschnürung von in die Tiefe gedrungenen Epidermiszapfen verdanken (*Epidermoide*, *Heschl*, *Franke*). Erstere stellen meist kleine, höchstens bis nußgroße, die Talgdrüsenfollikelcysten wahrscheinlich nur hanfkorngroße, teils cutan, teils subcutan gelegene Cysten dar, die eine ganz zarte, vollkommen glatte, d. h. ganz papillenlose Wand besitzen und deren Innenauskleidung aus einer 2—4schichtigen Lage abgeplatteter Epidermiszellen besteht. Bei genauer Untersuchung läßt sich bei ihnen meist noch der mehr oder weniger verödete oder verstopfte Ausführungsgang und als Anhang der unteren oder seitlichen Cystenwand meist noch der verödete Haarbalggrund oder Reste der Talgdrüsen nachweisen. Sie finden sich an allen Stellen des Körpers, wo Haarbälge oder Talgdrüsen vorhanden sind. Die Cysten der zweiten Art sind meist größer, liegen immer subcutan, wobei sie sich oft in beträchtliche Tiefe erstrecken, ihre bindegewebige Wand erscheint durchwegs dicker, zeigt mehr oder weniger, meist aber gut ausgebildete Papillen und ihr Epithel zeigt den typischen Bau der vollständig entwickelten Epidermis. Die kleinsten von ihnen sind oft fast solid und lassen nur mikroskopisch einen Hohlraum erkennen. Ein Ausführungsgang, resp. eine Kommunikation mit der Oberfläche ist meist nicht vorhanden, kann aber vorkommen. Sie liegen immer fissural, d. h. im Bereiche oder der Nachbarschaft der einstigen Schlußlinien der Körperhöhlen beziehungsweise sonstiger embryonaler Schlußlinien, wie sie z. B. bei der Digitation an der Hand oder beim Herauswachsen der Extremitäten sich bilden (*Chiari*). Dementsprechend finden sie sich am häufigsten in der Mittellinie des Kopfes, über den Fontanellen, an der Glabella, der Regio supraorbitalis, Wange



Nase und Umgebung des Ohres, Plica nasolabialis, Regio frontalis und an der Vorderseite des Halses, seltener in der Mittellinie des Sternums, der Nabelgegend, in der Kreuzbeingegend, in der Palma manus, der Regio deltoidea und lumbalis sowie am Oberschenkel. Sie sind stets angeboren, kommen meist schon in frühester Kindheit zur Beobachtung, können aber auch erst später sich vergrößern und dadurch dem Träger auffallen.

An die Epidermoide schließen sich nach ihrer Genese und ihrem anatomischen Bau unmittelbar die *Dermoide* der Haut an, mehr oder weniger cystische Bildungen, welche gleichfalls embryonalen Abschnürungen, und zwar Resten der Kiemengänge oder Inklusionen von Haut oder epithelialen Anteilen in der Tiefe des Coriums oder des subcutanen Gewebes ihren Ursprung verdanken (*Kaufmann*), deren Wand aber den vollständigen Bau der äußeren Haut mit den verschiedenen Anhangsgebilden wie Haar-, Talg- und Schweißdrüsen aufweist. Auch sie liegen, entsprechend ihrer Genese, stets fissural. Die gleiche Genese der Epidermoide und Dermoide sowie die Ähnlichkeit in ihrem anatomischen Bau, indem die Wand der ersteren Cutisstruktur, aber ohne die verschiedenen Anhangsgebilde, die Wand der letzteren daneben auch die Anhangsgebilde in bald stärkerer, bald schwächerer Entwicklung zeigt, sowie der Umstand, daß sich zwischen beiden Cysten alle Übergänge finden, veranlaßte *Chiari*, sie in eine Gruppe einzuteilen.

Von den Dermoiden der Haut vollständig zu trennen sind die sog. Dermoide des Ovars, gleichfalls Cysten, deren Innenauskleidung Cutisstruktur zeigt, die aber in ihrer Wand stets Teile aller drei Keimblätter aufweisen, so daß sie wohl heute allgemein den Embryomen zugerechnet werden und nicht in den Kreis unserer Erwägungen fallen.

Schließlich gehören hierher noch die *traumatischen Epidermoidcysten*, *Implantationscysten*, resp. *Epithelcysten* nach *Garrè*, welche analog den experimentell erzeugten Cysten durch Implantation von Epidermis oder Epidermis und Mutterboden in die Tiefe des Coriums oder der Subcutis entstehen, und die gewöhnlich an der Volarseite der Hand sitzen. Sie gleichen in ihrem Bau den Epidermoiden.

Carcinomentwicklung in derartigen Cysten der Haut ist nun, soweit wir die Literatur verfolgen konnten, bisher in 38 Fällen beschrieben worden. In der Mehrzahl handelt es sich nach der Beschreibung um Carcinome in „Atheromen“ oder auf deren Boden, und da gerade die letzte hierher gehörige Arbeit von *Kurtzahn* diese Fälle wieder von den Fällen von Carcinom auf dem Boden von Dermoiden und Epidermoiden abtrennt, halten wir es nach dem oben Gesagten für notwendig, zu untersuchen, inwieweit die hierher gehörigen Beobachtungen den Retentionscystenatheromen resp. den Neubildungsatheromen zugehören.

Franke gab 1887 eine genaue Zusammenstellung von 18 Fällen von



„*Atheromcarcinomen*“, welche bis auf das Jahr 1804 zurückgeht. Soweit wir die dort zitierte Literatur zurückverfolgen konnten, hat sie uns keine näheren Aufschlüsse über die Art der Atherome gebracht, so daß wir uns im wesentlichen den Ansichten *Frankes* anschließen müssen.

Es handelt sich in 8 Fällen um isolierte Atherome des Schädels, nur in 2 Fällen (*Lücke* und *Weichselbaum*) bestanden mehrere Atherome, von denen eines „carcinomatös entartet“ ist. In 6 Fällen ist über den Sitz der Atherome nichts Näheres angegeben und in 2 Fällen (*Abenethy* und *Völker*) sind es Atherome, welche an der Nase bzw. zwischen den Schulterblättern saßen, die zum Carcinom geführt haben. In allen diesen Fällen handelte es sich, soweit überhaupt anamnestische Daten existieren, um eine meist längere Zeit bestehende, auf mechanischem oder chemischem Wege erzeugte Reizung schon ulcerierter Atherome, welche hier zur „carcinomatösen Entartung“ geführt hat, zum Teil bestand dieser chronische Reiz noch nach Exstirpation der Geschwülste und hat erst Jahre nachher zur Entwicklung eines Carcinoms geführt, dessen Ursprung in zurückgebliebenen Teilen des Balges angenommen wird.

Entsprechend der Ansicht *Frankes* über die Entstehung des Atheroms als Epidermoid, faßt er auch die Atheromcarcinome als maligne Wucherungen auf, die von embryonal versprengten Keimen ausgehen.

Anzureihen wäre hier noch ein Fall *Riedels*, in dem sich bei einer 51jährigen Patientin aus einer Atheromcyste des rechten Oberschenkels, die seit 20 Jahren bestand und vor $^3/_4$ Jahren perforiert war, ein Plattenepithelcarcinom entwickelt hat.

Für unsere Ausführungen sind nun die seit *Franke* beobachteten Fälle, bei denen uns meist eine ausführliche histologische Beschreibung zur Verfügung steht, wichtiger und deshalb müssen wir sie kurz referieren.

1890 beschreibt *Franke* selbst zwei carcinomatös entartete Epidermoide des Daumenballens.

Bei einem 40jährigen Mann bestehen seit 3 Jahren am Daumenballen der rechten Hand 2 kleine Epithelcysten, deren Auskleidung vollständig der Epidermis entspricht und die auch einzelne Papillen aufweisen. In einem Teil der Wand ist es zur Umwandlung in ein alveoläres Carcinom ohne Bildung von Hornperlen gekommen, das auch auf die bindegewebige Kapsel übergreift. Außer einem Schlage gegen eine Türkante wird jede Verletzung negiert. *Franke* nimmt an, daß diese Epidermoide aus fötal abgesprengten Keimen entstanden sind und widerlegt für seinen Fall die Möglichkeit einer traumatischen Entstehung.

Es ist dies anscheinend der erste Fall in der Literatur, wo Carcinomentwicklung in einem geschlossenen Epidermoid beschrieben wird.

Der nächste Fall stammt von *Boldt* und betrifft ein Plattenepithelcarcinom in einem „Atherom“.

Bei einer 68jährigen Frau bestanden seit 30 Jahren mehrere Atherome, von denen eines vor 3 Jahren verletzt wurde, aufbrach und seither fistelte. Es entstand eine pflaumengroße, etwas platte Geschwulst, deren Hauptmasse pilzartig die Haut um 1 cm überragte. Der Tumor hat das Aussehen eines papillären Carcinoms. *Krische* hält die Cyste für ein Dermoid, und zwar auf Grund der histologischen Beschreibung: „Normale Epidermis und Corium nur noch teilweise erhalten. Das Corium weist in dieser Partie seine typischen Attribute auf, also Haare mit



Papillen, Wurzelscheiden, Haarbalg, Talgdrüsen und Muskel, ferner Schweißdrüsenknäuel und Blutgefäße." Aucn *Ribbert* zählt den Fall zu den Carcinomen in Dermoiden.

Kurtzahn nimmt an, daß es sich um ein Atherom handelte, indem er die zitierte Stelle nicht auf die Cystenwand, sondern auf die äußere Haut bezieht, und zwar nimmt er anscheinend ein Retentionscystenatherom an, weil er in seinen Ausführungen diesen Fall aus den Mitteilungen von Carcinombildung in Dermoiden und Epidermoiden ausscheidet. Uns selbst war die Originalarbeit nicht zugänglich.

Zwei weitere Fälle beschreibt *H. Wolff*, bei denen es sich beide Male um Carcinombildung in Dermoiden resp. auf deren Boden bei jugendlichen Individuen handelt.

Seine erste Beobachtung betrifft einen 21 jährigen Mann, der am linken Augenwinkel eine walnußgroße Geschwulst trägt. Nach der Exstirpation zeigt sich das typische Bild eines Dermoids, in dem es in ca. $^1/_{10}$ der Cystenwand zur Wucherung eines malignen Tumors vom Charakter des Krompecherschen Tumors — alveoläres Cylinderepithelcarcinom ohne jede Tendenz zu konzentrischer Schichtung, Verhornung oder Bildung von Perlkugeln — kam. Auch hier erfolgte die Carcinomentwicklung in geschlossener Cyste. Die Ausbreitung erfolgte nicht gegen das Cystenlumen, sondern subepithelial innerhalb der Kapsel.

Sein nächster Fall betrifft ein 21 jähriges Mädchen, welches eine dem Kreuzbein aufsitzende, hühnereigroße Dermoidcyste aufweist. Nach mehr als einem Jahre zeigten sich an der Stelle der exstirpierten Geschwulst 2 Fisteln, nachdem vorher eine entzündliche Anschwellung an dieser Stelle incidiert worden war. Die Exkochleation der Fisteln ergab den Befund eines Plattenepithelcarcinoms mit Verhornung und Perlkugelschichtung, von dem *Wolff* annimmt, daß es aus Resten der Dermoidwand hervorgegangen sei, die bei der Exstirpation zurückgeblieben sind.

Mertens berichtet über zwei subcutan an der linken Halsseite sitzende allseitig geschlossene Dermoidcysten bei einem 47 jährigen Mann, von denen eine „carcinomatös degeneriert" war.

Gleichzeitig bestand ein nach dem Oesophagus zu ulceriertes Plattenepithelcarcinom an der linken Seite des Kehlkopfes, das Verf. gleichfalls als eine carcinomatös entartete dritte Dermoidcyste auffaßt. Das in der Cyste entstandene Carcinom zeigt gegen das Lumen gerichtete zottenartige Auswüchse, die aus mehr kubischen und platten Zellen mit deutlicher Schichtung, aber ohne Perlkugelbildung bestehen. In einer Lymphdrüse der linken Halsseite sitzt eine Carcinommetastase.

Von Wichtigkeit ist der folgende von *Krische* beobachtete Fall von primären Krompecherschen drüsenartigen Oberflächenepithelkrebs in geschlossenem „Atherom".

Die Erkrankung betrifft einen 40 jährigen Mann, der vor einem Jahre in der linken Lende einen ca. haselnußgroßen, schmerzlosen Knoten bemerkte, der sich ziemlich rasch zu einem taubeneigroßen Tumor entwickelte. Nach der vorliegenden genauen Beschreibung haben wir diesen Fall von dem Atherom im engsten Sinne, d. h. Retentionscystenatherom, abzutrennen und den Neubildungsatheromen, d. h. den Dermoiden resp. Epidermoiden, zuzurechnen. Dies ergibt sich aus der histologischen Beschreibung der Wand der Cyste: „Das Epithel zeigt, wie schon gesagt, keine Papillen. Es folgen auf eine zylindrische Schicht (der basalen Zellschicht des Stratum Malpighii entsprechend) mehrere Schichten polygonaler Zellen, wie die des Stratum spinosum der Epidermis, darüber langgestreckte Zellen, denen des Stratum granulosum vergleichbar, dann verhornte, ganz abgeflachte



Zellen. Es fehlt also am Bau der Epidermis nur die papilläre Anordnung des Stratum Malpighii. Die beigegebene Abbildung zeigt außerdem schön entwickelte Papillen mit in diese hereinziehenden Gefäßen, so daß das Fehlen der Papillen, das Verfasser mehrfach hervorhebt, auf einem Irrtum zu beruhen scheint.

Wir haben es also mit einer *Epidermoidcyste* zu tun, deren Wand eine typische Epidermis mit Papillen darstellt. Das Carcinom hat sich hier in Form von papillösen Wucherungen gegen das Lumen zu entwickelt.

In derselben Arbeit berichtet *Krische* über einen von *Garrè* beobachteten Fall.

Bei einem 63 jährigen Mann ist eine seit mehr als 10 Jahren bestehende, ca. nußgroße „Haarbalggeschwulst" wahrscheinlich infolge Verletzung beim Kämmen aufgebrochen und fistelt. Im Laufe des letzten Jahres entwickelte sich an dieser Stelle langsam ein Geschwür, dessen histologische Untersuchung den Befund eines Cancroids ergibt.

Nähere Angaben über den Bau der Cystenwand fehlen.

In einem Zeitraum von 2 Jahren beobachtete *Linser* an der Tübinger Chirurgischen Klinik 10 resp. 8 Fälle von Epitheliomen und Carcinomen in Dermoiden oder Epidermoiden und zieht daraus den Schluß, daß derartige Fälle nicht gar so selten, wie man gemeinhin annimmt, vorkommen.

Seine Fälle betreffen durchwegs ältere Personen zwischen 54 und 65 Jahren, bei denen in mehr als der Hälfte die Geschwülste seit frühester Jugend bestanden. In 5 Fällen (Fall I, II, IV, V, VI) handelt es sich um Tumoren des Schädels, welche mit Ausnahme des letzten Falles, wo daneben zahlreiche „Atherome" beschrieben werden, stets isoliert saßen. In einem Fall (III) saß der Tumor an der Außenseite des linken Oberschenkels über dem Kniegelenk, im Fall VIII in der Mitte des rechten Orbitalrandes und Fall VII im rechten vorderen Gaumensegel. Alle diese Tumoren liegen subcutan, sind meist gut abgekapselt und ohne Verbindung mit der Epidermis oder höchstens in sekundärer Verbindung mit dieser.

Der erste Fall betrifft eine Dermoidcyste, in der sich wahrscheinlich nach einem Trauma eine papillomatöse Wucherung mit anscheinendem Übergang in ein Carcinom entwickelt hat. Die Entwicklung erfolgte hier wie in den späteren Fällen in geschlossener Cyste. Fall II und III stellen beide subcutane, gut abgekapselte Epitheliome dar, welche in einem bindegewebigen Balg Nester und Stränge von geschichtetem, zum Teil verhorntem Plattenepithel zeigen. In beiden Fällen findet sich in größerem oder geringerem Maße Verkalkung. Der Verfasser nimmt an, daß es sich hier um Epidermoide als Ausgangspunkt der Tumorbildung handelt, da vereinzelt noch kurze Strecken eines Epithelbelags nachweisbar waren und nimmt an, daß hier ähnliche Papillome, wie in Fall I, den ganzen Hohlraum erfüllt haben und deren Zotten allseits mit der Cystenwand verwachsen sind.

Der IV. Fall betrifft einen hühnereigroßen Tumor, der sich aus cystischen und soliden Anteilen aufbaut. Erstere zeigen eine Auskleidung von papillär angeordnetem Epithel, letztere bestehen aus Epithelnestern und Strängen mit Cancroidperlen. Dazwischen finden sich bald mehr, bald weniger gut erhaltene Talgdrüsen. Es wird hier, auf Grund der Epithelauskleidung und des Befundes von Talgdrüsen, ein Dermoid als Ausgang angenommen.

Fall V betrifft einen ausgedehnten, größtenteils ulcerierten flachen Tumor an der linken Kopfseite einer 56 jährigen Frau, der sich aus einem seit der Kindheit bestehenden, kleinen Knötchen über dem Ohr entwickelt hat. Der Tumor, der sich



aus einzelnen, durch bindegewebige Kapseln geschiedenen Knoten aufbaut, setzt sich zum Teil aus drüsigen Bildungen, mit meist einschichtigem hohem Cylinderepithel und weitem Lumen, zum Teil aus Nestern epitheloider Zellen mit Epithelzwiebeln zusammen. Nur an den Randpartien des Tumors und in der einstigen Kapsel findet man Züge und Nester kleiner, polygonaler Krebszellen, nach Art des Carcinoma scirrhosum. Vereinzelt sieht man zwischen den Drüsenschläuchen große Epithelzellen von kubischer oder polygonaler Form, die *Linser* als Talgdrüsenelemente deutet.

Der nächste Fall betrifft ein etwa taubeneigroßes Atherom (Epidermoid ohne Haare) über dem Proc. mastoideus, von dessen Wand ein Plattenepithelcarcinom, das sehr zu Nekrosen neigt und reichlich Verhornung und Epithelperlen zeigt, ausgeht, das den größten Teil des Hohlraumes einnimmt, an einer Stelle die Wand durchbrochen hat und hier auf die bedeckende Haut übergreift.

Fall VII und VIII stellen schließlich kugelige Tumoren dar, die von einer mehr oder weniger erhaltenen bindegewebigen Kapsel umschlossen sind und zwar alveolär gebaute Carcinome, welche allenthalben auf die Umgebung, besonders auf die deckende Haut bzw. Schleimhaut übergreifen. Nur vereinzelte Epithelzwiebeln sprechen mit Wahrscheinlichkeit für den Ausgang dieser Tumoren von geschichtetem Pflasterepithel. Aus der Lage beider Tumoren, Fall VII im vorderen Gaumensegel, Fall VIII in der Mitte des Orbitalrandes und aus ihrem Hervorgehen aus schon lange bestehenden kleinen Knoten, schließt *Linser*, daß es sich auch hier um Carcinome handelt, welche aus embryonal versprengten Keimen, wahrscheinlich Epidermoiden, entstanden seien.

Soweit wir der histologischen Beschreibung folgen konnten — Abbildungen der Präparate fehlen — scheint uns der fünfte Fall *Linsers*, von dem auch er angibt, daß ihm seine Deutung große Schwierigkeiten bereitet hätte, nicht hierher zu gehören. Im Falle I und VI handelt es sich beide Male um eine cystische Geschwulst, I ein Dermoid, VI ein Epidermoid, bei denen nur das Carcinom im Falle I vielleicht in Zweifel zu ziehen ist und es möglich wäre, daß es sich um ein einfaches Papillom handelt, wie sie öfter in Atheromen beobachtet wurden. Die Fälle II und III betreffen Epitheliome, bei denen wohl der Ursprung aus epidermalen Hautcysten sichergestellt erscheint, die Natur der Cyste als Epidermoid aber nicht mehr sicher bewiesen werden kann. Im Falle IV scheint es sich um ein Dermoid zu handeln, das größtenteils in Carcinombildung aufgegangen ist. Die beiden letzten Fälle schließlich lassen unserer Ansicht nach einen zwingenden Schluß auf den Ursprung der Carcinomentwicklung nicht zu.

Krebsige Entartung von Kopfatheromen beschreibt *Zesas*.

Bei einer 68jährigen Frau kam es im Anschluß an Verletzungen beim Kämmen zur Ulceration und Zerfall mehrerer Atherome des Schädels, die schon seit mehr als 20 Jahren bestanden haben sollen. Es entwickelte sich im Laufe von 5 Jahren ein carcinomatöses Geschwür, welches die linke hintere Hälfte der Kopfhaut einnimmt.

Eine genauere histologische Beschreibung liegt nicht vor.

Als nächster schildert *Kaufmann* die Entwicklung eines Carcinoms in einer geschlossenen epidermoidalen Cyste in der Tiefe der Mamma.



Bei der 45jährigen Frau bestand neben der erwähnten hühnereigroßen Cyste ein Carcinoma simplex der Mamma.

Crone erwähnt gleichfalls einen Fall von Carcinom, das sich auf dem Boden eines ulcerierten Atheroms des Kopfes entwickelte. Auch hier fehlt die histologische Beschreibung.

Schließlich schildert *Kurtzahn* ein Plattenepithelcarcinom des Schädels mit reichlichen Krebsperlen und Nekrosen bei einer 69jährigen Frau, das von der Wand eines Epidermoids seinen Ausgang genommen hat.

Von der ehemaligen Cyste war nur mehr die Wand als solche zu erkennen. Der Sitz in der Mittellinie des Kopfes über der kleinen Fontanelle sowie die anamnestische Angabe, daß seit frühester Jugend an dieser Stelle ein kleiner Knoten saß, der stets beim Kämmen hinderlich gewesen sei, sprechen für eine Entstehung aus einem Epidermoid.

Von den seit *Franke* beschriebenen 18 Fällen — den 5. Fall *Linsers* müssen wir nach dem oben Gesagten ausscheiden — können wir für unsere Untersuchungen bezüglich der Beteiligung der einzelnen Arten der epithelialen Hautcysten an der Carcinomentwicklung nur 15 Fälle verwerten, da in den restlichen Beobachtungen (*Garrè, Zesas, Crone*) eine genaue Beschreibung, namentlich aber ein histologischer Befund fehlt. Für diese Frage kommen in erster Linie jene Fälle in Betracht, bei denen es in noch geschlossener Cyste zum Wachstum des Carcinoms gekommen ist und die Cystenwand noch so weit erhalten war, daß eine genaue Bestimmung der Cyste möglich ist. Hierher gehören 7 Fälle, von denen 3 auf das Dermoid entfallen (*Wolff* Fall I, *Mertens, Linser* Fall I) und 4 auf das Epidermoid (*Franke, Krische, Linser* Fall VI, *Kaufmann*). Nicht ganz sicher in Hinsicht auf die Carcinomnatur ist hierbei, wie schon oben erwähnt, der erste Fall *Linsers*, bei dem vielleicht ein einfaches Papillom vorliegt. Diesen Fällen ist als achter unsere Beobachtung von Carcinom in einem Dermoid anzureihen. Wir möchten hierbei nochmals betonen, daß es, wie schon *Chiari* hervorhebt, zwischen Dermoid und Epidermoid alle möglichen Übergänge gibt, so daß namentlich dort, wo nicht die ganze Cyste histologisch untersucht wurde — und soweit wir die Literatur verfolgen konnten, ist dies nur in den seltensten Fällen geschehen — sehr leicht die Möglichkeit besteht, daß aus dem Fehlen der Anhangsgebilde der Haut der niedrigere Typus, das Epidermoid, angenommen wird. Sehr lehrreich ist in dieser Beziehung auch unser Fall, denn auch hier war nur der Befund einiger weniger Haare in einzelnen Schnitten für die Diagnose Dermoid entscheidend, während meist nur eine gut entwickelte und stark verhornte, papillentragende Epidermis als Wandauskleidung vorlag, so daß wir nach diesem Befund auf ein Epidermoid hätten schließen müssen. Es ist nun klar, daß die Klassifizierung der Cysten um so schwerer wird, je größere Teile der Wand in das Tumorgewebe aufgegangen sind. Hier wird sich viel-

leicht zwischen Dermoid und Epidermoid kein Unterschied machen lassen und wir werden oft auch genötigt sein, mehr klinische Befunde, wie den Sitz des Tumors und die Anamnese zur Abtrennung dieser Tumoren von solchen, die aus Retentionscysten hervorgegangen sind, heranzuziehen. Danach haben wir von den mehr oder weniger soliden Tumoren vier zu den auf embryonale Keimversprengung zurückgeführten Cysten zu rechnen, und zwar einen zu den Dermoiden (*Linser* Fall IV) und drei zu den Epidermoiden (*Linser* Fall II und III, *Kurtzahn*). Bei völliger Zerstörung der Wand erscheint schließlich eine genaue Einteilung unmöglich, wie in den beiden letzten Fällen *Linsers*, von denen er nach dem Sitz im Gaumensegel und in der Mitte des Orbitalrandes annimmt, daß es sich hier gleichfalls um Tumoren auf der Basis von Dermoiden resp. Epidermoiden handelt. Nur in zwei von den in Frage kommenden 15 Fällen haben wir es mit Carcinomen in bereits exulcerierter Cyste bzw. auf deren Boden zu tun. Von diesen müssen wir den einen Fall sicher den Dermoiden zuzählen (*Wolff* Fall II), ebenso wahrscheinlich den Fall *Boldt*, der zwar als Atherom beschrieben und von *Kurtzahn* diesen zugezählt, von *Krische* und *Ribbert* aber zu den Dermoiden gerechnet wird, eine Ansicht, der auch wir uns, soweit wir uns aus den knappen Referaten ein Bild machen konnten, anschließen möchten. Wir können uns nun recht gut vorstellen, daß bei derartigen exulcerierten Zysten die Diagnose oft recht schwer, wenn nicht unmöglich wird, namentlich dann, wenn das Carcinom auf die äußere Haut übergegriffen hat und nur mehr kleine Teile der Cystenwand erhalten geblieben sind. Es wird dann ein carcinomatöses Geschwür resultieren wie z. B. im Falle *Zesas*, und nur eine genaue Anamnese wird in einem Teil dieser Fälle das Hervorgehen des Tumors aus einer Epithelcyste der Haut erhärten können.

Die oben angeführte Zusammenstellung zeigt uns nun, daß in allen diesen Fällen zum Teil mit Sicherheit, zum Teil mit größter Wahrscheinlichkeit als Boden des Tumors Dermoide resp. Epidermoide der Haut in Frage kommen, jedenfalls Gebilde, welche auf eine embryonale Absprengung von Hautteilen zurückzuführen sind. In keinem Falle, vielleicht den Fall *Boldt* ausgenommen, läßt sich der Tumor mit Sicherheit auf eine Retentionscyste zurückführen. Wenn wir nun auch nicht behaupten können, daß in letzteren eine Carcinomentwicklung unmöglich ist, so spricht doch unsere Zusammenstellung dafür, daß, wenigstens was die Hautcysten anlangt, es im Sinne *Ribberts* die embryonal versprengte Keimanlage ist, welche den Boden für die maligne Wucherung abgibt. Daß bisher die Entstehung derartiger Carcinome aus Dermoiden für das Seltenere angenommen wurde, entspricht wohl hauptsächlich dem schlechten Sprachgebrauch des Wortes Atherom, unter dem wir uns doch meist auch heute noch eine Retentionscyste physiologischer

Hautfollikel vorstellen. Viel zu dieser Ansicht hat die oft zitierte Zusammenstellung *Frankes* über 18 „*Atheromcarcinome*“ beigetragen, obwohl gerade *Franke* in recht temperamentvoller Weise für die Abstammung der meisten Atherome aus versprengten Hautkeimen eintritt und auch an Stelle des Namens Atherom den Ausdruck *Epidermoid* von *Heschl* übernommen und in die Literatur eingeführt hat.

Weitaus die größte Zahl der in Epithelcysten beobachteten Carcinome waren verhornende Plattenepithelkrebse mit reichlicher Hornperlenbildung, nur in 2 Fällen (*Wolff* Fall I, und *Krische*) lag ein sog. Krompecherscher Tumor vor. Übergänge zum Alveolarcarcinom zeigen 2 Fälle von *Linser*. Auch unser Fall betrifft ein Plattenepithelcarcinom mit starker Verhornung und Perlkugelschichtung.

Solange wir es noch mit nicht zu sehr vorgeschrittenen Tumoren zu tun haben, läßt sich nachweisen, daß die Wucherung niemals in der ganzen Wand auf einmal erfolgt, sondern daß es immer einzelne Wandstellen sind, von denen das Carcinom ausgeht und bald in das Lumen der Cyste, bald gegen die Kapsel zu, diese erfüllend und schließlich durchbrechend, wächst.

Schon *Franke* hat hauptsächlich wohl aus den anamnestischen Daten, die seiner Zusammenstellung zugrunde liegen, angenommen, daß äußere Reize mechanischer und chemischer Natur zunächst zur Ulceration und Perforation des „Atheroms“ und schließlich zum Carcinom führen, wobei er diese Reize allerdings nur als wesentliches Glied in der Kette der verschiedenen Gelegenheitsursachen, welche die Krebsentwicklung bewirken, gewertet haben will. In den folgenden Beobachtungen finden wir immer wieder den äußeren Reiz als eine der Ursachen der Carcinomentwicklung bald nur anamnestisch, bald anatomisch, indem das Carcinom sich meist an der Stelle der Cyste entwickelt, welche äußeren Schädigungen am nächsten liegt. Eine Ausnahme bilden hier nur der Fall *Franke* und *Krische*. Auch in unserer Beobachtung ist es auffallend, daß sich das Carcinom an der Stelle entwickelt hat, welche nach der Lage der primär vorgelegenen Cyste am ehesten ständigen Irritationen ausgesetzt ist, so daß auch wir den äußeren Reiz als einen mächtigen Faktor für die Carcinombildung betrachten müssen.

Meist sind es ältere Personen jenseits des fünften Lebensjahrzehntes, welche derartige Carcinome zeigen. Es entspricht dies unserer Erfahrung bezüglich der Hautkrebse, welche gleichfalls nach dem 40. Jahre relativ häufiger vorkommen. Die auffallende Tatsache, daß namentlich bei den aus Geschwülsten der Kopfhaut hervorgegangenen Tumoren die Träger meist dem weiblichen Geschlecht angehören, läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß hier die Geschwülste unter den Haaren verdeckt sind und infolgedessen die Trägerinnen nicht so leicht zur frühzeitigen Entfernung der Geschwulst veranlassen.



Zusammenfassend können wir sagen, daß nur in seltenen Fällen von Epithelcysten der Haut Carcinome ausgehen. Diese entwickeln sich mit Vorliebe, wenn nicht ausschließlich, in Dermoiden und Epidermoiden, Gebilden, die auf embryonal verlagerte Hautteile zurückzuführen sind. Die Entwicklung erfolgt meist in höherem Alter, gewöhnlich wohl unter dem Einfluß mechanischer oder chemischer Irritationen.

Literatur.

Crone, Die Dermoidfisteln über dem Steißbein. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 16. — *Chiari*, Über die Genese der sog. Atheromcysten der Haut und des Unterhautzellgewebes. Zeitschr. f. Heilkunde **12**. 1891. — *Franke*, Über das Atherom, besonders mit Bezug auf seine Entstehung (das Epidermoid). Arch. f. klin. Chirurg. **34**. — *Franke*, Beiträge zur Geschwulstlehre. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **121**. 1890. — *Kaufmann*, Über Enkatarrhaphie von Epithel. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **97**. 1884. — *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie S. 1098. 1911. — *Krische*, Ein Fall von primärem Krompecherschen drüsenartigem Oberflächenepithelkrebs in geschlossenem Atherom. Beitr. z. klin. Chirurg. **31**. 1901. — *Kurtzahn*, Über die carcinomatöse Degeneration der Epithelcysten der Haut usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**. 1921. — *Linser*, Über die Entwicklung von Epitheliomen und Carcinomen in Dermoidcysten. Beitr. z. klin. Chirurg. **31**. 1901. — *Mertens*, Carcinom auf dem Boden eines Dermoids. Beitr. z. klin. Chirurg. **31**. 1901. — *Ribbert*, Das Carcinom des Menschen. 1911. — *Riedel*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **15**, 92. — *Wolff*, Carcinom auf dem Boden des Dermoids. Arch. f. klin. Chirurg. **62**. 1900. — *Zesas*, Über die krebsige Entartung der Kopfatherome. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 37. — (Weitere Literatur bei *Franke* und *Kurtzahn*.)



Naevus linearis atrophicus et depigmentosus.

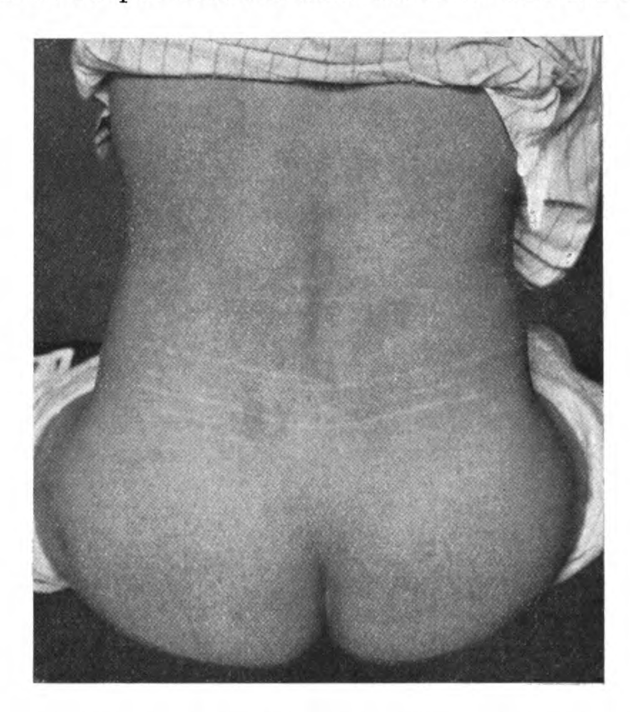
Von

San.-Rat Dr. **Leven** (Elberfeld).

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 11. März 1922.)

Bei einem jungen Manne, der wegen eines anderen Leidens von mir behandelt wurde, fand ich im untersten Drittel des Rückens eine Anzahl paralleler Streifen; die meisten verliefen quer über die ganze Breite des Rückens, einzelne erreichten die Seitenteile des Körpers nicht und waren nur in der mittleren Rückengegend



deutlich zu sehen, und zwar waren die zentralen Partien, die sich auf der Wirbelsäule oder ihr zunächst befanden, am deutlichsten erkennbar. Die Haut der Streifen war stark verdünnt, von rein weißer Farbe; bei der Betastung hat man das charakteristische Gefühl der Leere, wie es bei den Anetodermien bekannt ist. Die Streifen sind gegen die gesunde Haut scharf abgesetzt, die Ränder leicht wallartig erhaben, rein weiß und ohne jede Spur von Rötung. Zwischen den einzelnen Querstreifen befindet sich eine Anzahl teils rundlicher, teils streifiger reinweißer Flecken. Auffällig ist, daß die Bauchhaut des Kranken im Gegensatze zum gewöhnlichen Verhalten dunkler pigmentiert ist als die Rückenhaut; auf dem Bauche finden sich

dabei innerhalb der dunkelgefärbten Stelle einzelne hellere, unregelmäßig begrenzte Flecken. Am übrigen Körper ist die Haut normal; insbesondere findet man keine gewöhnlichen Striae distensae, auch nicht an deren Lieblingssitze, dem Bauche und den Oberschenkeln. Das ganze Bild macht bei der ersten Betrachtung den Eindruck, als ob es sich um eine paratypische, durch irgendeine äußere Einwirkung bedingte Affektion handele. Aber weder der Kranke selbst, noch seine Eltern wußten etwas von einer derartigen Veranlassung und vor allem sprach die Familienanamnese ausschlaggebend gegen einen äußeren Faktor. Sie ergab nach den mit großer Bestimmtheit gegebenen Aussagen meines Kranken, *daß von 9 Geschwistern 3, und zwar die ältesten, die beschriebene Querstreifung genau an derselben Körperstelle zeigen, nämlich mein Patient und 2 Schwestern.* Bei den Eltern ist nichts vorhanden; sie sind nicht blutsverwandt, der Vater ist Rheinländer, die Mutter Ostpreußin. Großeltern väter- und mütterlicherseits tot; ob einer die Anomalie gehabt hat, ist unbekannt.

Auf Grund obiger Krankengeschichte, insbesondere gestützt auf das Vorkommen des geschilderten Krankheitsbildes an identischen Körperstellen bei 3 Geschwistern, fasse ich den Fall als *idiotypisch* bedingt auf. Er gehört in die Gruppe der Naevi und es handelt sich um einen *streifenförmigen, atrophischen und depigmentierten Naevus*. Nachdem schon andere Autoren, vor allem *Bettmann* und *Jesionek*, auf das Keimplasma als die Ursache der Muttermäler hingewiesen hatten, gebührt bekanntlich *Meirowsky* das große Verdienst, die Unzulänglichkeit aller bisher für die Naevusentstehung aufgestellten Theorien nachgewiesen und die idioplasmatische Genese, die Rückführung der Naevusbildung auf eine fehlerhafte Anlage der Erbmaße, in überzeugender Weise dargetan zu haben. *Meirowsky* und *ich* haben dann in einer gemeinsamen Arbeit gezeigt, daß die Systematisation der Muttermäler der Tierzeichnung entspricht. Es erübrigt sich hier, ausführlich auf diese Verhältnisse einzugehen; ich erwähne sie nur, weil wir an einer großen Anzahl von Beispielen nachgewiesen haben, wie gerade auch die streifenförmigen Naevi Zeichnungscharakter besitzen und der Tierzeichnung entsprechen. Die Streifenzeichnung ist in der Tierwelt allgemein verbreitet; es kommt neben der Längsstreifung auch Querstreifung am Rumpfe vor. Die Querstreifen des Rumpfes gehen dabei auf die Extremitäten über, wo sie als Längsstreifen erscheinen. Dasselbe sehen wir bei den Muttermälern der Menschen und so ist auch in meinem Falle die Querstreifung am Stamme ein Analogon zu den bei anderen linearen Muttermälern vorkommenden Längsstreifungen an den Extremitäten. Die streifenförmigen Naevi des Stammes verlaufen zumeist zirkulär, diejenigen der Extremitäten in deren Längsrichtung.

Was nun die *Anetodermie* betrifft, so wende ich, um keinerlei Unklarheit hinsichtlich der Pathogenese aufkommen zu lassen, diese Bezeichnung für meinen Fall nicht an. *Histologisch* mag er, wenn man der klassischen Begriffsbestimmung *Jadassohns* folgt, zu den Anetodermien gehören. *Jadassohn* wollte damit zum Ausdruck bringen,



daß gerade das Fehlen der elastischen Fasern das Wesentliche bei den zu dieser Gruppe gehörenden Krankheiten sei und daß die Bezeichnung Atrophie für dieselben eigentlich zu weit gehe; er bezeichnet als solche alle Hautveränderungen, bei denen durch den gleichviel auf welche Art bedingten Verlust des elastischen Gewebes die eigentümliche Weichheit der Haut zustande kommt. Makroskopisch liegt bei meinem Kranken eine sehr ausgesprochene Verdünnung der Haut vor und die Leere der letzteren bietet bei der Bestastung dasselbe Gefühl, wie wir es bei den auf dem Schwunde der elastischen Fasern beruhenden Hautkrankheiten haben. — Zur Excision eines Hautstückes war Patient leider nicht zu bewegen; es handelte sich ja um einen Nebenbefund, an dem er selbst nicht das geringste Interesse hatte. — Bei seiner Begriffsbestimmung der Anetodermie nimmt *Jadassohn* auf die *Ätiologie* keine Rücksicht; es gehören nach ihm in diese Gruppe also sowohl sekundäre Veränderungen, wie sie nach dem Schwunde syphilitischer Papeln, nach Erythemen usw. zurückbleiben, als auch sog. idiopathische Atrophien, also solche, deren Ursache uns vorläufig unbekannt ist. *Gerade auf das ätiologische Moment aber kommt es mir in erster Linie an.*

Von den unter die Anetodermien gerechneten Erkrankungen steht wohl meinem Fall am nächsten die Anetodermie im engeren Sinne *Jadassohns*, die zumeist rund auftritt, von der aber auch ein streifenförmiges Auftreten bekannt ist. Es mag wohl sein, daß manche dieser Fälle, insbesondere die streifenförmigen, gleich meinem Falle zu den Naevis gehören; von den gewöhnlich hierhin gerechneten Krankheitsbildern unterscheidet sich dasjenige meines Patienten aber dadurch, daß von einer entzündlichen Randveränderung, von einem hellroten Hofe, von einem erythematösen Bilde nicht das geringste zu sehen ist. Wie gesagt gehören in diese Gruppe vielleicht ätiologisch verschiedenartige Erkrankungen; aber es ist müßig, sich in theoretische Erörterungen einzulassen und es muß weiterer Forschung vorbehalten bleiben, eine Trennung vorzunehmen.

Mit einigen Worten möchte ich noch auf die gewöhnlichen, auch in die Gruppe der Anetodermien gehörenden *Striae distensae* eingehen. Die Striae gehören nicht zu den idiotypischen Erkrankungen; sie kommen zustande durch Überstreckung der Haut. Da sie aber hierbei sich nicht immer einstellen und auch z. B. bei starkem Ascites ganz fehlen können, so gehört zu ihrer Entstehung noch ein anderes und unbekanntes Moment, eine *Disposition*. Ist diese, wie ich annehme, idiotypisch bedingt, so würden die gewöhnlichen bei Überdehnung der Haut vorkommenden Striae, die ich hier im Auge habe, zu den *idiodispositionellen* Krankheiten zu rechnen sein, also zu denjenigen Affektionen, zu deren Ausbildung außer der erblichen Anlage eine äußere Einwirkung eine augenfällige Rolle spielt. Sie sind von den idiotypischen





Krankheiten zwar nur graduell verschieden, aber wir trennen sie aus Zweckmäßigkeitsgründen von den idiotypischen Affektionen, bei welchen die erbliche Anlage die bei weitem wesentlichste Rolle spielt und die Erkrankungswahrscheinlichkeit auf Grundlage der Erbmaße ohne Zutritt eines äußeren Faktors eine sehr hohe ist. Ob es außerdem paratypisch bedingte Formen von Striae gibt und ob zu diesen etwa gewisse Striaearten, die nach toxischen und trophischen Störungen ohne voraufgegangene Überdehnungen auftreten, zu rechnen wären, sei dahingestellt. In meinem Falle spricht das Vorkommen an identischen Körperstellen bei 3 Geschwistern für eine idiotypische Bedingtheit: wollte man eine idiodispositionelle Erkrankung annehmen, so würde man voraussetzen müssen, daß sich die idiotypisch bedingte Disposition auf die untere Rückengegend beschränkte — ich hob ja schon hervor, daß sich in meinem Falle an den sonstigen Lieblingsstellen der Striae keine solchen vorfanden — und dieses Verhalten würde von dem sonst bei den Striae üblichen durchaus abweichen. Für die Annahme einer rein paratypischen Bedingtheit, die bei allen 3 Geschwistern in gleicher Weise hätte vorhanden sein müssen, liegt gar kein Anhalt vor. So komme ich zu dem Schlusse, daß mein Fall mit der Striae distensae nichts zu tun hat, daß er eine idiotypische Erkrankung darstellt und zu den Naevis gehört.

Es findet sich bei meinem Falle Hautatrophie und Pigmentmangel; es sind also bei dem geschilderten Krankheitsbilde mehrere zum normalen Aufbau der Haut notwendige Faktoren gestört. Es würde sich nun fragen, ob die Atrophie oder der Pigmentmangel das Primäre ist, ob beide unabhängig voneinander sind oder ob sie zueinander in korrelativer Abhängigkeit stehen. Da wir über die Vorgänge im Idioplasma in dieser Hinsicht nichts wissen, so hat es keinen Zweck, die Frage weiter zu erörtern.

Was schließlich den *Erbgang* im vorliegenden Falle betrifft, so liegt es zunächst wegen des Befallenseins mehrerer Geschwister und des Freiseins der Eltern nahe, an ein recessiv-erbliches Leiden zu denken. Bei dem Befallensein von 3 unter 9 Geschwistern wäre es nach den Vererbungsformeln bei recessiv-erblichen Krankheiten nun erforderlich anzunehmen, daß beide Eltern die Krankheitsanlage in heterozygoter Form in sich trügen. Dann ist $^1/_4$ der Kinder manifest krank und dies würde hier annähernd zutreffen; zur absoluten Genauigkeit sind die Zahlen zu klein. Die Annahme eines recessiv-erblichen Leidens ist aber angesichts der großen Seltenheit der Affektion und des Umstandes, daß die Eltern weder blutsverwandt sind noch aus einer Gegend stammen, sehr unwahrscheinlich und es liegt näher, an eine *unregelmäßig dominante Vererbung* zu denken, bei der nicht, wie dies sonst bei der dominanten Vererbung geschieht, jede Generation das erbliche Leiden



zeigt. Bei dieser Vererbungsart wird z. B. eine Generation übersprungen; der von behafteten Vorfahren abstammende, selbst gesunde „Konduktor“ überträgt dabei die Krankheit auf einen Teil seiner Kinder. Auf die Gründe dieser Erscheinung einzugehen ist hier nicht der Ort; ich will nur die in Betracht kommenden Möglichkeiten aufzählen. Eine sichere Entscheidung wird sich freilich dadurch, daß wir über die Großeltern und die weiteren Vorfahren nichts wissen, nicht treffen lassen. Schließlich sei der Vollständigkeit halber noch gesagt, daß eine recessivgeschlechtsgebundene Krankheit auszuschließen ist, weil zwei weibliche Mitglieder der Familie krank sind. Das wäre nur möglich, wenn der Vater manifest krank wäre und ein Konduktor-Weib geheiratet hätte.

Literatur.

[1]) *Bettmann*, Die Mißbildungen der Haut in Schwalbes Morphologie der Mißbildungen der Menschen und Tiere, III. Teil, 7. Lief., 2. Abt., 7. Kapitel. — [2]) *Jesionek*, Biologie der gesunden und kranken Haut. F. C. W. Vogel, Leipzig 1916. — [3]) *Darier*, Grundriß der Dermatologie, übersetzt *v. Zwick* mit Bemerkungen und Ergänzungen von *Jadassohn*. Jul. Springer, Berlin 1913. — [4]) *Meirowsky*, Über die Entstehung der sog. kongenitalen Mißbildungen der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **127**. — [5]) *Meirowsky* und *Leven*, Tierzeichnung, Menschenschekkung und Systematisation der Muttermäler. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **134** — [6]) *Siemens*, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. Jul. Springer, Berlin 1921.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen [Vorstand: Professor Dr. *Linser*].)

Beiträge zur Xanthomfrage.

Von

Dr. Erich Schmidt,
Oberarzt der Klinik.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. März 1922.)

I. Krankengeschichten:

Anamnese. Am 2. VIII. 1919 wurden uns von einem praktischen Arzt die beiden Geschwister Maria und Ida R. mit der Diagnose „Tuberkulose der Haut" in die Sprechstunde geschickt. Die Mutter der Kinder gab an, sie sei 16 Jahre verheiratet, mit ihrem Manne nicht blutsverwandt und sie und ihr Mann seien nie ernstlich krank gewesen. Ihr Mann leide seit 7 Jahren an „Hautjucken", ohne dabei je irgendwelche Erscheinungen an der Haut bemerkt zu haben, Auch sie selbst habe nie an einer Hautkrankheit gelitten. Gelbsucht oder Zuckerkrankheit habe nie bei ihnen bestanden. Soweit sie sich erinnern könne, hätten auch die beiderseitigen Eltern und Geschwister weder an den genannten Krankheiten gelitten, noch hätten sie ähnliche Geschwülste an der Haut aufzuweisen gehabt wie die erkrankten Kinder.

Aus ihrer Ehe seien 5 Kinder hervorgegangen; die alle lebten: Maria 15, Josef 13, Ludwig 10, Ida 9 und Hedwig 6 Jahre alt. Eine Gelbsucht sei bei keinem der Kinder je aufgetreten; Maria und Josef seien im Jahre 1907 an Diphtherie erkrankt, Maria außerdem 1910 an Hirnhautentzündung. Abgesehen von der jetzt vorhandenen Hauterkrankung seien alle Kinder bisher stets gesund gewesen. Bei der ältesten Tochter Maria seien im Alter von $3^1/_2$ Jahren die ersten Erscheinungen aufgetreten. Damals zeigten sich zunächst an den Fingern, Ellenbogen und Knien gelbliche Verfärbungen, die sich in der ersten Zeit langsamer, später schneller zu den jetzt vorhandenen Knoten ausbildeten. Irgendwelche Schmerzhaftigkeit habe das Mädchen nie geklagt. Vor einigen Jahren seien die größeren Knoten von einem praktischen Arzt ohne Erfolg mit Höllenstein geätzt worden. Bei ihrem Bruder Josef traten die ersten Erscheinungen an der Haut in seinem 3. Lebensjahr auf, während bei Ludwig ähnliche Erscheinungen bisher nicht bemerkt worden seien. Bei den beiden jüngsten Kindern Ida und Hedwig beständen aber wieder ähnliche Erscheinungen wie bei ihren ältesten Geschwistern seit dem 5. und 4. Lebensjahre.

Ich habe die ganze Familie R. untersucht; Maria und Hedwig R. waren 3 Monate in unserer Klinik aufgenommen[1]).

[1]) Die beiden Kinder wurden am 4. VIII. 1920 von Herrn Professor *Linser* im medizinisch-naturwissenschaftlichen Verein Tübingen demonstriert, die Krankengeschichte der Familie R. als kasuistischer Beitrag von *Stänglen* in einer Inauguraldissertation mitgeteilt.



Beim Vater R. finden sich abgesehen von einem Lichen chronicus simplex Vidal beider Ellenbeugen, ebenso wie bei der Mutter R. keinerlei klinisch nachweisbare Erkrankungen an der Haut. Bei beiden ist der Urin frei von Eiweiß und Zucker. Cholesteringehalt des Blutserums beim Vater am 3. IX. 1919 0,330%, am 14. X. 0,338%, bei der Mutter 0,168%.

1. Die ausgedehntesten Veränderungen von den 5 Kindern weist die älteste Tochter Maria auf, von der die folgenden Bilder die Beschreibung der Veränderungen deutlicher machen sollen. Sie ist 162 cm groß und 49 kg schwer. Farbe der Haare hellblond, Kopfhaut o. B. Im Gesicht reichlich Epheliden. Die Haut des Körpers ist nicht ikterisch, Scleren reinweiß.

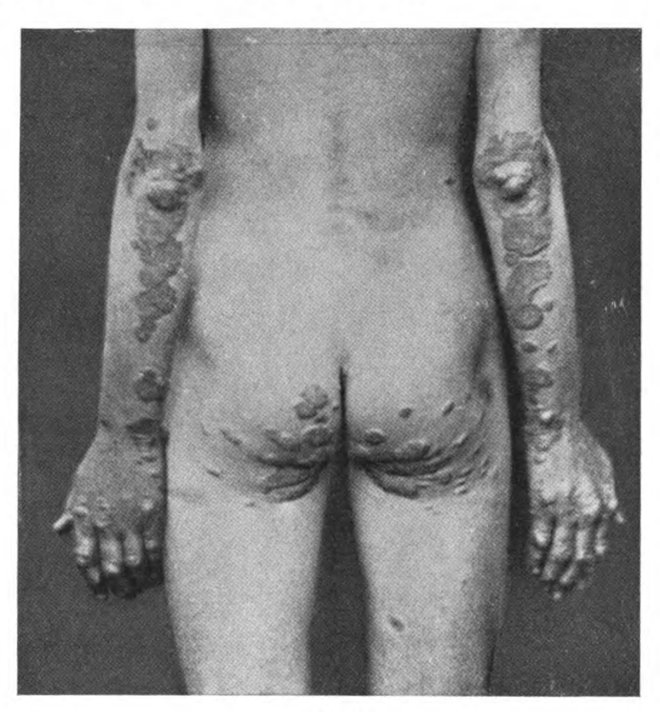


Abb. 1.

Zu beiden Seiten der Nasenwurzel erhebt sich, 1 cm vom inneren Augenwinkel entfernt, je ein linsengroßer, ovaler, das Hautniveau um 1 mm überragender Fleck von ockergelber Farbe. Sonst sind Gesicht, Brust, Bauch und Rücken im allgemeinen frei von der Affektion. Nur in beiden vorderen und der rechten hinteren Axillarfalte findet sich ein daumennagelgroßes Konglomerat kleiner, gelblicher, flacher Erhabenheiten. Über dem rechten unteren Schulterblattwinkel ein fingernagelgroßer Naevus pigmentosus. Der Hauptsitz der Erkrankung sind die Extremitäten, an denen sich ein kleinknotiges Exanthem ausbreitet.

Die einzelnen Efflorescenzen, von hell- bis bläulichroter Farbe und derber Konsistenz, sitzen vor allem an den Stellen, an denen Knochenvorsprünge dicht unter der Haut liegen, an beiden Ellenbogen, an den Hand- und Fingergelenken und über dem Steißbein. Die einzelnen Tumoren, die in ihrer Größe von der einer Erbse bis zu der einer Kirsche variieren, sind in keiner Weise schmerzhaft. Auf Druck weicht aus ihnen die rote oder blaurote Farbe und macht einem deutlich hell-ockergelben Farbton Platz. Außer diesen Tumoren finden sich, so vor allen Dingen auf der Streckseite beider Unterarme, über beiden Gesäßhälften bis drei

Querfinger abwärts der Gesäßfalten, sowie über beiden Knien blau- bis graurot verfärbte, das Hautniveau $^1/_2$ cm überragende scharf begrenzte, flache, unregelmäßige Herde, die ihrerseits wieder von einem Kranze stroh- bis ockergelber mehr einzelstehender stellenweise konfluierter, flacher Erhabenheiten eingefaßt sind. Beide Ellenbeugen und Beugeseiten der Handgelenke werden von einem Konglomerat solcher flacher, gelber Erhebungen eingenommen. Auch bei jenen blau- bis graurot verfärbten Platten weicht auf Druck diese Farbe vollständig und läßt unter dem Hautniveau liegende kleine, gelbliche, linsengroße Erhabenheiten erkennen, wie es die soeben beschriebenen in den Ellenbogen sind. Es entsteht so



Abb. 2.

der Eindruck, als ob diese Gebilde in ihrer Gesamtheit von der Subcutis her durch die Haut hindurchgeschoben würden. Über beiden oberen Sprunggelenken sitzt je eine solche markstückgroße Platte. Auf beiden Fußrücken zerstreut finden wir ferner 5—6 kleine, gelbliche Erhebungen, wie sie anfangs an der Nase und in den Axillarfalten beschrieben wurden. Die Zehen sind völlig frei von der Affektion. An beiden Ellenbogen finden sich hasel-wallnußgroße rote bis blaurote Tumoren von derselben Beschaffenheit wie an den Fingern. Sie stehen hier in der Mitte jener, auf der Streckseite der Unterarme beschriebenen grauroten Platten. Bei der Palpation erweisen sie sich aus mehreren kleinen Tumoren zusammengesetzt. Nirgends läßt sich ein Verwachsensein der Tumoren oder Platten mit darunterliegenden Sehnen feststellen; auch fehlt jedwede Desquamation oder Exulceration der erkrankten Hautpartien. Schwellungen der regionären Lymphdrüsen sind nicht nachweisbar. Die Schleimhäute der Mundhöhle und die Conjunctiven sind erscheinungsfrei.

Interner Status: Lungen, Herz, Abdomen o. B. Leber nicht vergrößert, nicht druckempfindlich. Hämoglobin 90%, Leukocyten 10 200; Polynucleäre 74%, Lymphocyten 18%, Mononucleäre 3%, Eosinophile 5%. Urin während der ganzen Zeit der Beobachtung frei von Albumen, Saccharum, Aceton, Urobilin und Bilirubin. WaR. negativ. Cholesteringehalt im Blutserum erstmals (2. VIII. 1919) 0,788% nach *Autenrieth* und *Funk*; Blutzucker 0,09%.



Abb. 3.

Verlauf: Die Pat. war vom 2. VIII. bis 1. XI. 1919 mit ihrer jüngeren Schwester Hedwig in unserer Klinik aufgenommen. Während bei Hedwig sich das klinische Bild in keiner Weise änderte, traten bei Maria im Laufe der Zeit an den Tumoren der Finger 2 mal entzündliche Erscheinungen auf. Die einzelnen Tumoren bekamen eine mehr hochrote Farbe und wurden sehr druckschmerzhaft. Nach 3 Tagen war dieses Stadium vorüber, die Druckschmerzhaftigkeit verschwand allmählich wieder, die Tumoren nahmen ihren alten Farbton wieder an, und wir hatten sogar den Eindruck, als ob sie in ihrer Größe deutlich zurückgingen. Niemals wurde bei derartigen Schüben das Auftreten neuer xanthomatöser Efflorescenzen oder gelblicher Verfärbungen an bisher nicht befallenen Hautbezirken beobachtet. Das Allgemeinbefinden war während der ganzen Zeit der Beobachtung niemals beeinträchtigt, auch nicht während jener Zeit der Entzündungsvorgänge. Die Temperaturen hielten sich zwischen 36,6 und 37,5° C.

Von den erwähnten Schüben trat der erste am 6. VIII., ein zweiter am 1. X. auf. Während der Zeit der Beobachtung habe ich bei der Pat. mehrfach Untersuchungen des Blutserums auf seinen Cholesteringehalt nach der Methode von *Autenrieth* und *Funk* gemacht und fand dabei folgende Werte:

am 2. VIII.	= 0,788%		am 28. IX.	= 0,706%	
„ 6. VIII.	= 0,190%	Menses vom 5.—11. VIII.	„ 1. X.	= 0,162%	Menses vom 1.—5. X.
„ 14. VIII.	= 0,582%		„ 4. X.	= 0,292%	
„ 20. VIII.	= 0,762%	Menses vom 31. VIII. bis 7. IX.	„ 10. X.	= 0,684%	
„ 6. IX.	= 0,382%		„ 25. X.	= 0,624%	
„ 15. IX.	= 0,702%				

Am 5. IX. 1919 wurden die Tumoren an den Ellenbogen exstirpiert und gleichzeitig etwa 3 cm vom Wundrand entfernt am linken Oberarm ein steriler Faden eingelegt, an dem sich während der Beobachtungsdauer, ebenso wie in den Excisionsnarben, keine neuen Xanthome bildeten. Beim Durchschneiden der Tumoren erwiesen sich diese, wie bei der Palpation festgestellt worden war, aus zwei bis drei kleineren zusammengesetzt, die alle einen deutlich gelben Farbton aufwiesen.

Die Fixierung zur histologischen Untersuchung erfolgte teils in Formol, teils in Müllerformol, teils in Alkohol. Die Anfertigung der histologischen Präparate verdanke ich Herrn Dr. *Baumann* vom hiesigen Pathologischen Institut, dem ich dafür auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Bei Hämalaun-Eosinfärbung und Betrachtung mit schwacher Vergrößerung fällt sofort der enorme Reichtum der Tumoren an Riesenzellen auf. Bei genauerer Untersuchung zeigt sich, daß die Epidermis an denjenigen Stellen, wo sie über die Geschwulst hinwegzieht, außerordentlich stark verdünnt, aber nirgends durchbrochen ist. Da, wo sie unverändertes Cutisgewebe bedeckt, nimmt sie wieder ihre normale Breite und Beschaffenheit an. Kann man an den stark verdünnten Partien nur noch wenige, etwa 3—4 Lagen abgeplatteter Zellen mit einem langgestreckten, spindelförmigen Kern und kaum nennenswerten Protoplasmaleib erkennen, so zeigt die normale Oberhaut über der unveränderten Cutis wieder deutlich ihre verschiedenen Schichten. Es hat also die der Cutis angehörende Geschwulst rein mechanisch zu einer außerordentlichen Verdünnung des Epithels und zum völligen Verschwinden der Retezapfen geführt. Der Tumor selbst, der sich stellenweise bis ins subcutane Fettgewebe erstreckt, ist größtenteils aufgebaut aus sehr großen Riesenzellen und aus großen, zum Teil einkernigen, geblähten Zellen, die das normale Cutisgewebe vollständig ersetzen oder auseinanderdrängen. Stellenweise sieht man auch, besonders an der Grenze gegen das normale Gewebe hin, Lymphocyten. Die elastischen Fasern fehlen innerhalb des Tumors fast vollständig. Bei stärkerer Vergrößerung stellen sich die Riesenzellen dar als ovale oder runde Zellen mit mehreren, bisweilen 10—12 nicht zentral gelegenen Kernen, die sich lückenlos zu einem Kranze zusammenschließen und von einem schwach mit Eosin färbbaren Protoplasmasaum umgeben sind, während sich im Innern des Kernkranzes eine deutlich rotgefärbte homogene Protoplasmamasse findet.

Die zweite Zellart besteht aus rundlichen, ovalen, geblähten Zellen mit meist einem, zum Teil auch 2—3 randständigen ovalen Kernen. Ihr Protoplasma ist ebenfalls nur schwach rötlich gefärbt und verleiht durch seine fädige Struktur der Zelle ein wabiges Aussehen. Es handelt sich demnach um die sog. Xanthomzellen *Toutons*. Bei Färbung mit Sudan III und Scharlachrot an Gefrierschnitten fand sich ein außerordentlicher Reichtum der Tumoren an sudanophilen Substanzen.

Riesen- und Xanthomzellen waren vollgepfropft mit jenen roten Massen, die teilweise auch außerhalb der Zellen in Form feiner Tröpfchen liegen. Bei der Untersuchung im polarisierten Licht zeigen die Lipoidsubstanzen in den Zellen massenhaft deutliche doppeltbrechende Kristallnadeln.

2. Bei dem gleichzeitig mit der ältesten Schwester aufgenommenen jüngsten Kinde Hedwig der Familie R. fand sich genau wie bei Maria zu beiden Seiten der Nasenwurzel in der Nähe der inneren Augenwinkeln je ein gut stecknadelkopfgroßer, flacher, leicht erhabener, ockergelber Herd. Etwa 5—8 ebensolche etwas größere in beiden Ellenbeugen; ein weiteres solches Konglomerat kleiner Knötchen an den Nates und einzelne flache, hirsekorngroße einzelstehende Herdchen verstreut an den Händen, meist an den Beugeseiten der Finger und in den Interdigitalfalten. Größere Platten und Tumoren wie bei der Schwester waren in diesem Falle nicht vorhanden.

Die inneren Organe, insbesondere die Leber waren ohne krankhaften Befund. Der Urin war dauernd frei von Albumen, Saccharum, Aceton, Urobilin und Bilirubin. Cholesteringehalt des Blutserums erstmals (2. VIII. 1919) 0,582%. Blutzucker: 0,07%.

Wie bereits oben erwähnt, sahen wir bei dieser Pat. an den xanthomatösen Efflorescenzen während der ganzen Beobachtungszeit keinerlei Veränderungen. Die Cholesterinwerte im Blutserum blieben annähernd dieselben und betrugen am 2. VIII. 0,582%, am 14. VIII. 0,566%, am 20. VIII. 0,488%, am 6. IX. 0,566%, am 15. IX. 0,562%, am 28. IX. 0,402%, am 25. X. 0,560%.

Therapeutisch versuchten wir bei beiden Patientinnen Röntgenbestrahlungen einzelner Efflorescenzen, Natrium bicarbonicum in hohen Dosen und Arsen innerlich und als Salvarsan. Alles blieb ohne sichtbaren Erfolg.

Die drei übrigen Kinder der Familie R. waren zum Besuche ihrer Geschwister und zur ambulanten Untersuchung mehrmals in unserer Klinik. Eine Veränderung im klinischen Bilde wurde in der allerdings kurzen Beobachtungszeit auch bei ihnen nicht gesehen.

3. Bei dem damals 13 Jahre alten Bruder Josef fand sich wie bei seinen Schwestern dieselbe gelbe, linsengroße flache Erhabenheit zu beiden Seiten der Nasenwurzel. Die Augenlider selbst waren frei. An den Ellenbogen, den Händen, den Knien und an den Nates bestanden erbsen-haselnußgroße Tumoren von blauroter Farbe, die sich an den Ellenbogen ähnlich wie bei seiner älteren Schwester Maria in der Mitte grauroter Platten erhoben, die ihrerseits von einem Kranze jener flachen strohgelben Erhabenheiten umsäumt waren, wie ich sie oben beschrieben habe.

An den inneren Organen kein krankhafter Befund. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Cholesterinwerte im Serum am 10. IX. 0,554%, am 26. IX. 0,500%.

4. Bei dem 10 Jahre alten Bruder Ludwig R., bei dem von den Eltern bisher keine Veränderungen an der Haut bemerkt worden waren, fand sich beiderseits an der Nase nahe den inneren Augenwinkeln genau wie bei seinen Geschwistern je ein linsengroßes, ockergelbes flaches Xanthomknötchen. An der ganzen übrigen Haut des Körpers keinerlei abnorme Veränderung.

Innere Organe o. B. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Cholesterinwerte im Serum 0,168%.

5. Bei der 9 Jahre alten Ida R. bestanden an beiden Ellenbogen jene blau-grauroten, von einem Kranze gelber flacher Knötchen umsäumten markstückgroßen Platten. Am rechten Knie ein ebensolcher talergroßer Herd. An allen Knöcheln der Hand, an den Interdigitalfalten und an einigen Beugefalten der Finger linsengroße, ockergelbe, meist flache Erhabenheiten, die nur an einigen Stellen, besonders über den Metacarpo-Phalangealgelenken mehr rundliche Formen annehmen und hier



den Eindruck erwecken, als ob sie Frühstadien der bei den beiden ältesten Geschwistern beschriebenen Tumoren wären. Ein weiterer talergroßer, hellgelber, flacher Herd findet sich auf der Beugeseite des rechten Handgelenks. Die bei den 4 übrigen Geschwistern beschriebene Efflorescenz an der Nasenwurzel ist bei dieser Pat. nicht vorhanden.

Auch bei ihr bieten die inneren Organe keinen krankhaften Befund. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker. Cholesterinwerte im Serum am 10. IX. 0,590%, am 26. IX. 0,482%, am 14. X. 0,554%.

Es handelt sich demnach bei den Kindern der Familie R. um ein *Xanthoma juvenile familiare hereditarium papulo-tuberosum.*

Von der englischen Xanthomkommission (*Hutchinson*, *Saugster*, *Crocker*) sind für die Gattung des juvenilen Xanthoms ja seinerzeit folgende Forderungen aufgestellt worden: 1. Auftreten der Geschwülste vor der Pubertät, 2. Fehlen einer nachweisbaren Lebererkrankung, 3. Freibleiben der Augenlider, 4. Vorkommen ähnlicher Erkrankungen in der Ascendenz oder bei Geschwistern. Alle diese Merkmale sind bei sämtlichen Kindern der Familie R. vorhanden.

Arzt hat dann in seiner zusammenfassenden Arbeit über die bisher bekannten Fälle von juvenilem Xanthom darauf aufmerksam gemacht, daß sich die strenge Forderung nach dem Nichtbefallensein der Augenlider auch in einwandfreien Fällen nicht aufrecht erhalten läßt. Ich selbst lege bei der Besprechung meiner Fälle weniger Wert darauf, den bisher bekannten Fällen von juvenilem Xanthom einige neue, typische hinzuzufügen, als vielmehr auf einige andere Punkte aufmerksam zu machen, die zusammen mit anderen Beobachtungen weitere Klärungen in der Xanthomfrage bringen können.

II. Die Rolle der Heredität beim Xanthom.

Wir sehen in unserem Falle sämtliche 5 Kinder der Familie R. erkrankt, und wir haben demgemäß, da Geschwister nicht gestorben sind, den *Mendel*schen Gesetzen folgend anzunehmen, daß sowohl der Vater als auch die Mutter an derselben Erkrankung leiden müssen, mit anderen Worten, daß die Kinder homozygot krank sind. Nun finden wir weder beim Vater noch bei der Mutter R. irgendwelche Andeutungen eines Xanthoms an der Haut. Wir müssen also nach unseren heutigen Kenntnissen von den Vererbungsgesetzen annehmen, daß beide Eltern die Erbanlage in äußerlich nicht sichtbarer Form in sich tragen, daß sie recessiv krank sind. Wir haben also den Fall, daß zwei nicht blutsverwandte, recessiv kranke Individuen infolge ihrer homozygoten Veranlagung durchweg kranke Kinder zeugen.

Nach *Siemens* ist beim Xanthom sowohl der dominante, als auch der recessive Erbgang beobachtet worden. Eingehendere Untersuchungen über die Heredität beim Xanthom sind in der Literatur bisher nur sehr spärlich vorhanden. *Leskien* hat in einer Inauguraldissertation aus dem Jahre 1903 die bis dahin bekannten Fälle von sicher hereditärem Xanthom zusammengestellt und hat drei weitere



von juvenilem Xanthom bei Geschwistern hinzugefügt, die auch durch ihre Ähnlichkeit in klinischer Hinsicht besonders interessant sind. Auch von diesen erfahren wir, daß die Eltern der 3 xanthomkranken Kinder nicht die Spur einer ähnlichen Efflorescenz aufweisen und daß ähnliche Erkrankungen in der Familie des Vaters oder der Mutter nicht bekannt sind.

In einem Falle *Mackenzies* hatten 3 Geschwister papulöse Xanthome am Körper. Sie gaben an, daß ihre Großmutter an derselben Erkrankung gelitten habe. Über die Eltern und deren Geschwister erfahren wir nichts.

Am bekanntesten in der Literatur des juvenilen Xanthoms sind die beiden Fälle *Poensgens*, bei denen es sich um 2 Vettern handelt, deren Väter Geschwisterkinder sind. Auch in diesen Fällen ist von einer bestehenden Xanthomatose der Haut bei den Eltern nichts erwähnt.

Die beiden Fälle *Ehrmanns* sind Brüder und zugleich Vettern der beiden Patienten *Poensgens*. Eltern und 2 jüngere Geschwister sind frei von xanthomatösen Bildungen an der Haut.

Eichhoff erwähnt einen Fall von juvenilem Xanthom bei einem $3^1/_2$jährigen Mädchen, dessen Urgroßvater an Brust, Armen und Rücken ganz ähnliche Efflorescenzen aufwies.

Interessant ist der Fall *Hydes*, dessen 20jähriger Patient tuberöse Xanthome an den Augenlidern, Ellenbogen, Knien und an den Händen hatte, und dessen Mutter an beiden oberen Augenlidern je ein erbsgroßes Xanthomknötchen aufwies.

Ganz ähnlich liegt ein Fall *Köbners*, dessen Patient eine Xanthomaussaat in Tumorform über alle Augenlider, Nase, obere und untere Extremitäten hatte, und dessen Vater lediglich „auffällige" Xanthomata palpaebrarum gehabt haben soll.

Im ärztlichen Verein in Hamburg hat ferner *Arning* Fälle von familiärer Xanthomatose vorgestellt, bei denen die Mutter und 4 von 9 Geschwistern Xanthomata tuberosa aufwiesen. Ein besonderes Interesse beansprucht noch der Fall *Mac Donnaghs*, der ein 5 Monate altes Mädchen mit einer Xanthomaussaat über den ganzen Körper vorstellte, die 14 Tage nach der Geburt aufgetreten sein soll. Die Mutter der Pat. gab an, daß sie mit ähnlichen Hautveränderungen zur Welt gekommen sei, die nach ihrem 14. Lebensjahre von selbst wieder verschwunden seien.

Es sind in der Literatur noch eine Reihe anderer Beobachtungen bekannt, bei denen Xanthome bei Geschwistern festgestellt wurden. *Arzt* hat in seiner vorzüglichen, zusammenfassenden Arbeit noch eine ganze Reihe solcher Fälle, speziell unter Berücksichtigung ihrer Zugehörigkeit zur Gruppe des juvenilen Xanthoms erwähnt. In den meisten dieser Fälle aber erfahren wir nichts darüber, ob bei den Großeltern oder Geschwistern der Eltern oder bei deren Kindern ähnliche xanthomatöse Bildungen bekannt gewesen sind. Es ist daher unmöglich, sich ein Bild über die Häufigkeit der Vererbungsmodi beim Xanthom zu machen.

Aus der Zusammenstellung obiger Fälle geht hervor, daß bezüglich der Form des vererbten Xanthoms keine strengen Regeln bestehen. Wir sehen, daß in den Fällen *Mackenzies* und *Eichhoffs* dieselbe Form (X. papulo-tuberosum) bei den Vorfahren vorhanden war wie bei den untersuchten Patienten. In den Fällen *Köbners* und *Hydes* hingegen hatten die Eltern typische Xanthelasmen der Augenlider, während die Kinder die papulo-tuberöse Xanthomform aufwiesen.



Schon aus dieser Tatsache geht zur Genüge hervor, daß man das so häufige Xanthom der Augenlider nicht als etwas ätiologisch grundsätzlich Verschiedenes gegenüber gewissen anderen Xanthomformen ansprechen kann, eine Feststellung, auf die ich weiter unten, bei der Besprechung der Beziehungen des Xanthoms zum Cholesterinstoffwechsel noch zu sprechen komme.

Sehr verschieden ist in den einzelnen Fällen der *Zeitpunkt* des Auftretens der Xanthome. Von der englichen Xanthomkommission ist seinerzeit das Auftreten der Tumoren vor der Pubertät als einer der wichtigsten Punkte zur Charakterisierung des juvenilen Xanthoms aufgestellt worden. Das bedeutet für unser modernes medizinisches Denken die Einbeziehung eines innersekretorischen Moments in die Anschauungen von der Genese des Xanthoms. Für die Xanthomkommission sind damals wohl weniger Gedankengänge in dieser Richtung maßgebend gewesen; es kam den Mitgliedern wohl mehr darauf an, das Moment der Heredität als Charakteristikum festzuhalten. Dabei ist der Spielraum von der Geburt des erkrankten Individuums bis zum Auftreten der Krankheitserscheinungen ziemlich groß.

Ob das Xanthom auch konnatal auftreten kann, erscheint mir bisher nicht sicher erwiesen. Bei der relativen Seltenheit der Erkrankung sind wir meist auf die Angaben der nächsten Angehörigen angewiesen. Im Falle *Mackenzies* gibt die eine der 3 Patientinnen an, daß bei ihr und ihren beiden Brüdern die Erkrankung seit der Geburt bestanden habe, eine Behauptung, die schwerlich nachzuprüfen sein dürfte. In allen anderen mir aus der Literatur bekannten Fällen ist das Auftreten von Xanthomen zum mindesten erst einige Wochen nach der Geburt bemerkt worden. Im allgemeinen tritt das typische juvenile Xanthom innerhalb der ersten 12 Lebensjahre auf. Auch bei unseren 5 Patienten fällt das Auftreten der ersten Hauterscheinungen in das 3. bis 5. Lebensjahr. Es vergeht also zunächst eine gewisse Zeit, ehe die idiotypische Anlage zur Ausbildung des vollständigen Krankheitsbildes an der Haut führt, es ist gleichsam, als ob erst der Boden für die Lokalisation der Erkrankung vorbereitet werden müßte.

Im Gegensatz zu diesem eben besprochenen Xanthoma juvenile stehen die Formen, die erst im späteren Leben, jenseits der Pubertät auftreten; nicht so, als ob ich damit sagen wollte, daß sie gegenüber der juvenilen Form etwas Grundverschiedenes darstellten, sondern lediglich von dem Gesichtspunkt ausgehend, daß es sich dabei um eine erworbene Störung im Stoffwechsel handeln kann, die nicht idiotypisch zu sein braucht. Bei allen diesen Fällen, die mir aus der Literatur bekannt sind und die ich selbst beobachtet habe, konnte ich irgendwelche ähnliche Erkrankungen in der Familie der Patienten nicht eruieren. Es erscheint somit auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse gerechtfertigt,



die Gruppe des juvenilen Xanthoms als etwas erbbildlich Veranlagtes von denen der übrigen Xanthomformen abzutrennen.

Über die *Dauer des Bestehens* des hereditären Xanthoms ist bisher nur wenig bekannt. Wir erfahren in der Literatur kaum etwas über Veränderungen an den Efflorescenzen, über deren Wachsen oder Zurückgehen. Im allgemeinen scheint die hereditäre Xanthomatose während des ganzen Lebens in kaum veränderter Form fortzubestehen, mitunter vorübergehend in der Größe der einzelnen Knötchen zurückzugehen, um dann wieder anzuwachsen, wie ich das auch bei meiner ältesten Xanthompatientin Maria R. erwähnt habe. In den Fällen *Mackenzies* handelt es sich um 3 Patienten von fast 50 Jahren, die ihre Hautaffektion seit der Geburt haben sollten. Ich selbst habe vor einem Jahre eine Patientin (Fall V meiner 1914 untersuchten Xanthomkranken) mit juvenilem Xanthom wieder gesehen, bei der das Leiden ziemlich stationär geblieben war, bei der aber ,,vor einiger Zeit" einige neue Xanthomknoten in den alten Excisionsnarben an den Knien und Ellenbogen aufgetreten waren.

Ein völliges Verschwinden der Xanthome des hereditären Typus scheint nur im Falle *Mac Donaghs* eingetreten zu sein. Die Mutter seiner kleinen Patientin behauptet, daß bei ihr im Alter von 14 Jahren die Tumoren geschwunden seien, die seit der Geburt bestanden hätten. Wenn es sich in diesem Falle wirklich um Xanthom gehandelt hat, so würde durch deren Schwinden nach Eintritt der Pubertät jene Ansicht eine ganz wesentliche Stütze erfahren, die einen Zusammenhang zwischen den Hauterscheinungen und den Funktionen der Geschlechtsdrüsen annimmt.

Ganz auffällig ist allen Beobachtern immer auch die *Lokalisation* der Efflorescenzen gewesen. Bei den von *Leskien* zusammengestellten 19 Fällen von hereditärem Xanthom waren befallen: Olecranon 13 mal, Regio glutaealis 13 mal, Knie (Streckseite) 11 mal, Metacarpo-Phalangeal- und Interphalangealgelenke 9 mal, Achillessehnen 9 mal. Auch bei 4 von meinen 5 Fällen sind gerade diese Gegenden der Hauptsitz der Erkrankung, und es zeigt sich bei ihnen außerdem immer ein und dieselbe Stelle zu beiden Seiten der Nasenwurzel als Sitz einer planen, linsengroßen Xanthompapel, ohne daß die Augenlider selbst befallen wären. Nur selten (Fälle von *Heuß*, *Richter*, *Dubois-Havenith*, *Abrahams*) finden wir beim juvenilen Xanthom eine so allgemeine Aussaat ohne besondere Prädilektion wie in den Fällen von *Siemens* und *Arzt* und in einigen anderen als nicht hereditär anzusehenden Fällen.

Von verschiedenen Seiten ist darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Prädilektionsstellen des Xanthoms im allgemeinen jenen entsprechen, die wir auch bei Psoriatikern so häufig als Sitz der Erkrankung finden. In Verbindung mit dieser Betrachtung verdient der Fall *Barlows*



Beachtung, der einen 6jährigen Knaben mit Xanthomen an Augenlidern, Schultern, Ellenbogen und Unterarmen sah, und dessen Vater an Psoriasis litt. Von anderer Seite (*Posner* u. a.) wird darauf aufmerksam gemacht, daß vor allen Dingen jene Stellen befallen würden, die häufigen Traumen ausgesetzt seien (Ellenbogen, Knie, Nates).

Lubarsch und *Unna* wieder glauben, daß eine Verlangsamung der Säfteströmung, wie sie an den Prädilektionsstellen des Xanthoms herrschen soll, im Verein mit der vorhandenen Hypercholesterinämie die auslösende Ursache zur Deponierung der Cholesterinester in den Zellen der Haut sei. Und aus den experimentellen Untersuchungen *Anitschkows* scheint hervorzugehen, daß entzündliche Vorgänge in der Haut eine Disposition für die Ablagerung von Cholesterinestern zu schaffen geeignet sind. An einem steril eingelagerten Faden in die Haut meiner ältesten Xanthompatientin habe ich während dreier Monate keine xanthomatösen Veränderungen auftreten sehen. Das gleiche negative Ergebnis hatte *Siemens* bei demselben Versuch in seinem Falle, Dagegen sah ich 7 Jahre nach vorgenommener Excision von Xanthomen bei meiner 1914 untersuchten Patientin (Fall V) alle Narben mit neuen Xanthomen besetzt.

Wir haben somit bisher keine greifbaren Unterlagen gerade der häufigsten Lokalisationsstellen des hereditären Xanthoms. Selbst für die ganz lokalisierten Xanthelasmen der Augenlider, von denen *Unna* meint, daß sie einer Erschlaffung des M. orbicularis oculi ihre Entstehung verdanken, fehlt eine pathologisch histologische Grundlage.

III. Beziehungen zwischen Hypercholesterinämie und Xanthombildung.

Von jeher hat bei der Betrachtung der Dermatosen unter Ärzten und Laien die Ansicht geherrscht, daß eine Hauterkrankung der Ausdruck einer Störung in der Zusammensetzung des Blutes sein müßte. Es kam dann allerdings eine Zeit, in welcher derartige Gedankengänge in der wissenschaftlichen Medizin immer mehr in den Hintergrund gedrängt wurden durch die Fortschritte, welche die Bakteriologie und die Cellularpathologie gemacht hatten. In neuerer Zeit aber ist man wieder eher geneigt, Beziehungen zwischen Dermatosen und Stoffwechselanomalien zu konstruieren. So hat *Jadassohn* die Ansicht vertreten, daß gewisse Stoffwechselstörungen das Terrain der Haut so zu verändern imstande seien, daß es nur noch eines zweiten auslösenden Moments bedürfe, um zu einer klinisch feststellbaren Erkrankung zu führen.

Unter den Dermatosen sind allerdings nur wenige bekannt, die ihre Entstehung einer ganz bestimmten Stoffwechselstörung verdanken. Unter diesen nimmt allerdings das Xanthom die erste Stelle ein.

Nachdem durch die Untersuchungen von *Pringsheim*, *Pinkus* und *Pick* die Natur der Xanthomzelle als eine reichlich Cholesterin enthaltende modifizierte Zellart genauer erkannt war, seitdem *Pinkus* und *Pick* ferner den Nachweis geliefert hatten, daß bei der Xanthomatose gerade das schon normalerweise im Blut vorhandene Cholesterin in hohem Maße vermehrt ist, war man davon überzeugt, daß die *Hypercholesterinämie* die Ursache oder wenigstens ein notwendiges Erfordernis für die Entstehung der Hauttumoren sein müsse. Diese Ansicht hat sich nun bei den meisten Autoren auf Grund zahlreicher Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutes bei Xanthomkranken auch heute noch erhalten. Nur *Pulay* meint in seiner Arbeit über „Stoffwechselpathologie und Hautkrankheiten", daß der Hypercholesterinämie für die Pathogenese des Xanthoms keine spezifische Bedeutung beizumessen sei, da auch bei einer ganzen Reihe sonstiger Dermatosen erhöhte Cholesterinwerte im Blute gefunden würden.

Nun sind gerade in neuester Zeit von *Arzt* und *Siemens* ausgezeichnet untersuchte Fälle von ausgedehnter Xanthomatose beschrieben worden, die trotz der enormen Ausdehnung des Prozesses normale Cholesterinwerte im Blut aufwiesen. Diese Fälle müssen den Eindruck erwecken, daß eine Vermehrung des Blutcholesterins keineswegs eine notwendige Grundbedingung für die Xanthombildung zu sein braucht. Ich glaube aber, daß unsere Fälle geeignet sind, dieser Ansicht vorerst nicht absolute Geltung zu verschaffen.

Über den *Ursprung* des im Blute kreisenden *Cholesterins* gehen heute noch die Anschauungen unter den Autoren weit auseinander. Wir finden in der Physiologie des Cholesterinstoffwechsels zwei herrschende Anschauungen. Von der französischen Schule, die auch in Deutschland immer noch eine zahlreiche Anhängerschaft bei der Erklärung der Cholesterinigenese hat, vertreten *Chauffard*, *Laroche* und *Grigaut* die Ansicht, daß wohl ein Teil des im Blute kreisenden Cholesterins aus der Nahrung stamme, daß aber in gewissen Organen selbst außerdem ein Übermaß von Cholesterin gebildet werde, das in Depots zur Ablagerung und gelegentlichen schubweisen Ausschüttung kommt. Zur Stütze ihrer Ansicht weisen sie darauf hin, daß in der Schwangerschaft, beim Diabetes, bei der Gicht, bei chronischen Nephritiden, Krankheiten, bei denen stark erhöhte Cholesterinwerte im Blute die Regel sind, die Nebennieren und Eierstöcke große Cholesterinmengen enthalten.

Die andere Richtung, welche besonders durch *Aschoff* und seine Schüler vertreten wird, und die durch eine Reihe exakter Arbeiten unsere Kenntnisse von der Physiologie des Cholesterinstoffwechsels wesentlich vermehrt hat, nimmt an, daß das Cholesterin des Blutes zum weitaus größten Teile aus der täglichen Nahrung stammt und daß Organe, wie die Nebennieren und die Geschlechtsdrüsen lediglich das Cholesterin

aufzuspeichern, aber nicht selbst zu produzieren imstande sind. Die genauen, tierexperimentellen Untersuchungen der *Aschoff*schen Schule (*Landau* und *Mac Nee*, *Rotschild*, *Löwenthal*, *Anitschkow*, *Sternberg* u. a.) haben eine Reihe von Autoren zu ihrer Ansicht bekehrt, aber auch sie haben nicht restlos alle Vorgänge im Cholesterinhaushalt aufklären können. Im wesentlichen hat sich über den Stoffwechsel des Cholesterins folgende Anschauung heute herausgebildet: Das Cholesterin wird mit der Nahrung aufgenommen, gelangt im Darm bereits zur Resorption und kommt durch den Kreislauf direkt in die Leber, die es unter normalen Umständen durch die Galle wieder ausscheidet. Unter gewissen Verhältnissen kommt es zu einer Dichtung des „Leberfilters", so daß eine Stauung des Cholesterins im Blute stattfindet, die zur Ablagerung in bestimmten Organen des Körpers (Nebennierenrinde, Hoden, Fettdepots) führt.

Nun kennen wir eine ganze Reihe von Zuständen, bei denen es zu einer solchen Vermehrung des Blutcholesterins kommt. Am bekanntesten ist die Tatsache, daß physiologischerweise während der Schwangerschaft das Blutcholesterin stark erhöhte Werte aufweist. Fast unmittelbar nach der Geburt fällt dann der Cholesterinspiegel im Blutserum der Mutter wieder zur Norm ab. Diese Tatsache legt ohne weiteres den Gedanken nahe, daß die Dysfunktion des Ovariums während der Schwangerschaft wie das seinerzeit die *Chauffard*sche Schule betonte, die Hypercholesterinämie, vielleicht durch Dichtung des „Leberfilters" auf innersekretorischem Wege, veranlaßt hat. *Bacmeister* und *Havers* konnten in der Tat an trächtigen Hunden mit Gallenblasenfistel nachweisen, daß die Cholesterinwerte im Blute mit der Dauer der Schwangerschaft anstiegen, während die Cholesterinmenge in der Galle entsprechend abnahm. Sofort nach dem Wurfe trat ein starkes Steigen der Gallenwerte und ein paralleles Sinken der Cholesterinblutwerte auf, woraus ohne weiteres geschlossen werden muß, daß infolge abnormer Dichtigkeit des „Leberfilters" eine Stauung des Cholesterins im Blute eingetreten sein müßte.

Den ganz parallelen Vorgang zeigen die Tierversuche aus dem *Aschoff*schen Institut, in denen *Löwenthal* zeigen konnte, daß nach doppelseitiger Kastration beim Kaninchen der Cholesteringehalt des Blutes rapide in die Höhe ging, während einseitige Kastration nur eine ganz vorübergehende Steigerung des Blutcholesterins zur Folge hatte. Das gleiche Verhalten sahen *Landau* und *Mc Nee* nach doppelseitiger Exstirpation der Nebennieren. Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß Ovarien, Testes und Nebennieren, entgegen der Ansicht *Chauffards* und seiner Schüler nicht Produzenten des Cholesterins sein können. Gleichzeitig aber erhellt daraus, daß diese Organe einen gewissen innersekretorischen Einfluß auf den Regulator des Cholesterinstoffwechsels



selbst ausüben müssen, und zwar, daß ihre Hormone in demselben Sinne, nämlich hemmend, auf die Ausschwemmung des Cholesterins aus seinen Depots wirksam sein müsse.

Wir werden also anzunehmen haben, daß außerdem eine oder mehrere andere Drüsen mit innerer Sekretion einen fördernden Einfluß auf die Ausscheidung des Cholesterins aus seinen Ablagerungsstätten auszuüben imstande sind, die den soeben genannten unter normalen Verhältnissen das Gleichgewicht halten. Derartige Vorstellungen sind für die Erklärung gewisser Stoffwechselkrankheiten unter innersekretorischen Gesichtspunkten keineswegs etwas Neues. Wir wissen aus der Pathologie des Diabetes mellitus, daß für Thyreoidea, Pankreas und Nebennieren ähnliche Gleichgewichtsverhältnisse als maßgebend angesehen werden, womit nicht gesagt sein soll, daß nicht auch noch Hormone anderer Drüsen regulierend in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifen könnten.

Es ist durchaus möglich, daß das Pankreas auch an der Regulierung des Cholesterinstoffwechsels beteiligt ist, wissen wir doch, daß beim Diabetus mellitus häufig genug auch eine gleichzeitige Hypercholesterinämie besteht, die mit dem Ansteigen und Fallen der Zuckerwerte im Harn und Blut parallel verläuft. Von *Wijnhausen* ist vor kurzem ein Fall von Xanthomatose bei rezidivierender Pankreatitis beschrieben worden. Es handelte sich um einen 35jährigen Patienten, der mit häufigen Schmerzanfällen in der Magengegend erkrankte. Jedem solchen Schmerzanfall ging einige Wochen zuvor eine ausgedehnte Xanthomaussaat über den ganzen Körper voraus, der dann eine hochgradige Glykosurie folgte. Gleichzeitig bestand eine enorme Hypercholesterinämie. Mit dem Schwinden des Zuckers im Harn verschwanden auch die Xanthome wieder völlig, um durch erneutes Auftreten jeden neuen Schmerzanfall in der Magengegend zu signalisieren. Bei der Operation wurde eine Pankreatitis festgestellt und *Wijnhausen* nimmt an, daß durch seine normale Funktion das Pankreas eine Hemmung auf die Ausscheidung des Cholesterins durch die Galle ausübt.

Welche klinischen Beweise für die Regulierung des Cholesterinstoffwechsels durch innersekretorische Drüsen liefern uns nun die Fälle von Xanthomatose, bei der gleichzeitig eine mehr oder weniger starke Hypercholesterinämie besteht?

Den ersten Fingerzeig in dieser Richtung geben jene Fälle des so häufig beobachteten Xanthelasma palpebrarum. Ich habe im Fall IV der 1914 von mir untersuchten 5 Xanthompatienten bereits gezeigt, daß auch bei den nur an den Augenlidern lokalisierten Xanthomen eine Hypercholesterinämie besteht. *Arning* und *Lippmann* haben 1920 9 weitere Fälle von Augenlidxanthomen beigebracht, bei denen das Cholesterin des Blutes nicht unwesentlich vermehrt war, bis auf die



beiden letzten, bei denen es sich um eben beginnende Affektionen handelte. Im Laufe der letzten Jahre habe auch ich noch 8 Fälle von reinen X. palpebrarum auf ihren Blutcholesteringehalt nach der Methode von *Autenrieth* und *Funk* untersucht, deren Daten ich hier folgen lasse.

Name	Alter	Zeit des Auftretens	Klinischer Befund	Chol. im Blut
1. H. ♀	54 J.	vor 2 J.	an beiden Augenl. je 1 erbsgr. X.	0,442%
2. G. ♂	49 J.	unbeachtet	dgl.	0,362%
3. W. ♀	52 J.	vor 2 J.	r. 1 erbsgr. X.	0,214%
4. M. ♀	49 J.	seit 1 J.	l. 1 hirsekorngr. X.; r. 2 linsengr. X.	0,208%
5. R. ♂	46 J.	seit $^1/_4$ J.	r. 1 linsengr. X.	0,204%
6. S. ♂	39 J.	unbeachtet	l. u. r. je 2 hirsekorngr. X.	0,204%
7. W. ♂	49 J.	seit 1 J.	beide Augenlider übersät	0,176%
8. L. ♂	46 J.	seit $^1/_2$ J.	r. u. l. je 1 stecknadelkopfgr. X.	0,174%

Diese Tabelle zeigt von neuem die Tatsache, daß die Augenlidxanthome ausgesprochen präsenil auftreten, also zu einer Zeit, wo eine Umstimmung in den Funktionen der Geschlechtsdrüsen angenommen werden muß. *Chvostek* zitiert einen Fall *Addisons*, der bei einer Frau Augenlidxanthome auftreten sah, nachdem bei ihr mit 35 Jahren die Menses ausgeblieben waren. *Futcher* sah das Zusammengehen von Xanthomen mit Ovarialcystomen.

Ein besonders instruktiver Fall zur Abhängigkeit der Hypercholesterinämie von den Funktionen der Geschlechtsdrüsen ist unser eingangs beschriebener bei meiner ältesten Patientin Maria R. Wir sehen, wie während ihres dreimonatlichen Aufenthalts in der Klinik zweimal zur Zeit der Menstruation die vorher sehr hohen Cholesterinwerte im Blute fast zur Norm abfallen, und Untersucher, die zufällig in dieser Zeit eine Bestimmung des Cholesterins im Blute vornehmen würden, müßten zu der Ansicht kommen, daß auch hier ein Fall von ziemlich hochgradiger Xanthomatose bei fehlender Hypercholesterinämie vorliege. Dabei sahen wir, daß die einzelnen Tumoren selbst während dieser Zeit sich gleichsam entzündeten, schmerzhaft wurden, anscheinend auch etwas wuchsen. Wir werden den Vorgang nicht anders deuten können, als daß wir annehmen, daß zu dieser Zeit eine vermehrte Infiltration der Xanthome mit Cholesterin vom Blute her stattgefunden hat, die so stark war, daß das vorher im Blute gestaute Cholesterin in die Peripherie abgegeben wurde, so daß der Cholesterinspiegel zur normalen Höhe abfiel. Das Zusammentreffen dieser Erscheinung mit dem Auftreten der Menses ist zu sinnfällig, als daß ein ätiologischer Zusammenhang mit der Funktion der Ovarien in diesem Falle geleugnet werden könnte.

Ein zweiter Fall, der etwa um dieselbe Zeit zu meiner Kenntnis gelangte, wies gleichzeitig vorübergehend normale Cholesterinwerte im



Blute auf. Ich bekam von Herrn Prof. *Reich* aus der hiesigen Chirurgischen Poliklinik das Blut einer Patientin zugeschickt, die an Xanthomatose leiden sollte mit der Bitte, es auf seinen Cholesteringehalt zu untersuchen und fand dabei den ganz normalen Wert von 0,148%. Bei der Mitteilung des Resultates an Herrn Prof. *Reich* äußerte ich daraufhin Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose und bat um eine erneute Blutprobe, wenn die Patientin in der Chirurgischen Klinik zur Entfernung der Fäden aus den Excisionswunden erscheinen würde. Nach 8 Tagen erhielt ich das Blut und fand nun eine Hypercholesterinämie von 0,392%. Bemerken möchte ich hierzu, daß die Bestimmung des Cholesteringehalts im Blut in diesem Falle wiederholt vorgenommen worden war, um einen Beobachtungsfehler ausschließen zu können. Bei der Besprechung des Resultats mit Herrn Prof. *Reich* stellte sich nun heraus, daß es sich um meine 1914 als Fall V untersuchte Patientin Sofie M. handelte, bei der damals ein Cholesteringehalt im Blutserum von 0,414% festgestellt worden war. Wie oben bereits erwähnt, waren in den alten Excisionsnarben „vor einiger Zeit" wieder reichlich Xanthome aufgetreten. Es konnte nachträglich leider nicht mehr festgestellt werden, ob die Zeit der jetzigen ersten Cholesterinbestimmung auch bei dieser Patientin in die Menstruation gefallen war. Immerhin sehen wir auch hier, daß trotz bestehender ziemlich starker Xanthomatose der Haut zeitweise normale Cholesterinwerte im Blut gefunden werden können.

Ganz merkwürdig ist bei diesen Fällen die Tatsache, daß schon ganz kurze Zeit nach der Feststellung normaler Cholesterinwerte im Blute dieses wieder größere Mengen des Stoffes aufwies, der nicht allein aus der in dieser Zeit aufgenommenen Nahrung stammen konnte. Wir werden demgemäß anzunehmen haben, daß das Cholesterin durch irgendeinen Umstand, im ersten Falle sicher durch die Änderung in der Funktion der Ovarien, gleichsam „mobilisiert" und in die Blutbahn ausgeschwemmt worden ist. *Wacker* und *Hueck* haben bei experimenteller Atherosklerose durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen diese von ihnen vertretene Anschauung beweisen können. Sie zeigten, daß nach monatelanger Cholesterinfütterung eine Speicherung in den oben öfters erwähnten Depots stattfand und daß nach Aussetzen der Fütterung der Cholesterinspiegel im Blute sehr bald zur Norm abfiel. Eine stärkere Arbeitsleistung führte dann aber sofort wieder zu einer ganz ungewöhnlichen Steigerung des Cholesteringehalts im Blute. Sie ziehen daher den Schluß, daß eine Untersuchung des Blutes unter Umständen gar nicht sage, ob nicht der betreffende Organismus in seinen Fettdepots über einen reichlichen Cholesteringehalt verfügt, den er bei den verschiedensten Umständen „mobilisieren" und das Blut mit Cholesterin überschwemmen könne.



Unter diesem Gesichtspunkte und besonders bei der Betrachtung meines eingangs erwähnten Falles geben doch die Befunde *Arzts* und *Siemens'* zu denken. Sie mußten allerdings auf Grund ihrer wiederholten Untersuchung des Blutes auf seinen Cholesteringehalt zu der Ansicht kommen, daß der Zufall sie nicht gerade in ein cholesterinarmes Intervall geführt haben konnte. Meine Befunde lassen aber erkennen, daß gerade zu einer Zeit, wo ein frischer Schub erfolgt, wo sich die einzelnen Tumoren vergrößern und entzünden, niedrige Cholesterinwerte im Blut gefunden werden, daß dieses also bereits in erhöhtem Maße in der Haut abgelagert worden ist.

Ich vertrete daher den Standpunkt, daß *bei jeder Xanthomatose zu irgendeiner Zeit eine Hypercholesterinämie einmal vorhanden gewesen ist. Diese kann zeitweise so geringfügig werden, daß sogar ein Kleinerwerden der einzelnen Tumoren eintreten kann. Unter gewissen Umständen kann dann eine erneute Ausschwemmung von Cholesterin aus seinen Depots stattfinden, wodurch ein vermehrtes Angebot von Cholesterin zur Aufspeicherung an besonders disponierten Orten der Haut führt.*

Damit komme ich zu der Frage der Xanthomentstehung. Wenn man anfangs geglaubt hatte, durch Erzeugung einer künstlichen Hypercholesterinämie Xanthome an der Haut hervorbringen zu können, so sah man sich in dieser Vermutung sehr bald getäuscht. Zwar gelang es *Anitschkow* durch monatelange Cholesterinfütterung bei Kaninchen und durch gleichzeitige lokale Reize (Einlagerung eines aseptischen Fadens) eine Anhäufung von Xanthomzellen zu erzeugen; aber er selbst glaubt, daß diese Momente beim Menschen nicht das allein Ausschlaggebende sein können.

Schon die Tatsache, daß länger dauernde Hypercholesterinämien bei einer Reihe physiologischer und pathologischer Prozesse vorkommen, ohne daß es zu Xanthombildungen an der Haut käme, läßt erkennen, daß noch ein zweites Moment hinzutreten muß, um zur Ablagerung von Cholesterin und zur Bildung von Xanthomzellen in der Haut zu führen. Wir kommen so zu der Annahme, einer spezifischen Zelldisposition, einer Cholesterophilie im Sinne *Siemens'*. Wenn dieser Autor auf Grund seines Falles die Ansicht vertritt, daß diese Cholesterophilie auch ohne zuvor bestehende Hypercholesterinämie zur Xanthombildung führen kann, so kann ich mich dem auf Grund meiner Untersuchungen nicht ohne weiteres anschließen. Ich ziehe aus dem *Siemens*schen Falle vielmehr den Schluß, daß auch hier das Primäre eine Überladung des Blutes mit Cholesterin ist, die aber infolge Aufsaugung des Cholesterins durch die besonders große Affinität der Zellen in ganz kurzen Intervallen immer wieder zur Norm abfällt. Es wäre doch zum mindesten sehr merkwürdig, daß gerade in diesem Falle ausgedehnter Xanthomatose (ganz ähnlich liegt *Arzts* Fall) eine Hyper-



cholesterinämie vollständig fehlen sollte, während wir sie schon bei ganz geringfügigen Affektionen wie z. B. bei den lokalen Augenlidxanthelasmen als Regel finden.

Wenn wir also *Siemens* in seinem Gedankengang folgen wollen, daß es nämlich auch eine Cholesterophilie ohne vorherige Hypercholesterinämie geben könne, so müssen wir doch für die sonst viel häufigere Kombination beider Symptome zwei verschiedene Ursachen annehmen, eine Störung im Cholesterinhaushalt und eine davon unabhängige angeborene oder erworbene Zelldisposition.

Nun bringen meiner Ansicht nach meine eingangs beschriebenen Fälle auch dazu einige Aufklärung. Wir sehen sämtliche Kinder der Familie R. mit Xanthomen behaftet, die Eltern absolut frei davon. Bei allen Mitgliedern aber besteht eine Hypercholesterinämie, beim Vater R. (0,330%) stärker als bei der Mutter (0,168%). Wir müssen also auf Grund der Vererbungslehre annehmen, daß die spezifische Cholesterophilie bei den Eltern zwar in recessiver Anlage vorhanden ist, aber trotz erhöhten Angebots von Cholesterin doch nicht zur Xanthombildung geführt hat, in klinischer Hinsicht also effektiv nicht besteht.

Nun ist ja noch keineswegs gesagt, daß bei beiden Eltern R. nicht doch noch xanthomatöse Veränderungen im späteren Leben auftreten können. Zur Zeit der Untersuchung war der Vater 42, die Mutter 38 Jahre alte. Es wäre also sehr wohl denkbar, daß sie beide später Xanthelasmen der Augenlider bekommen könnten. *Arning* und *Lippmann* haben darauf hingewiesen, daß der Aufbau der Produkte beim Xanthom ein außerordentlich langsamer ist, daß jahrelang eine Hypercholesterinämie symptomlos bestehen könne, ehe es zur Ausbildung von Xanthomen komme. Und wir haben ja eingangs bei Besprechung der hereditären Verhältnisse gesehen, daß bei den Vorfahren in einigen Fällen Xanthelasmen der Augenlider bestanden, während die spätere Generation die juvenile Form des Xanthoms aufwies.

Ähnliche Verhältnisse wie bei der Familie R. bestanden bei meinem 1914 veröffentlichtem Fall V. Hier fanden wir gleichzeitig eine Hypercholesterinämie (0,216%) des von Xanthomen freien, aber ichthyotischen Bruders meiner Xanthompatientin.

Es geht also aus diesen Fällen hervor, daß wenigstens beim juvenilen Xanthom das primär Vererbbare zunächst nur eine Störung im innersekretorischen Stoffwechsel ist, die auf Grund der Hypofunktion bestimmter Drüsen zu einer Hypercholesterinämie führt. Nun wissen wir ja ferner, daß gerade zwischen Drüsen mit innerer Sekretion und der Haut weitgehende Beziehungen bestehen. Und man kann sich in ungezwungener Weise vorstellen, daß durch Hypofunktion oder Dysfunktion jener Drüsen oder solcher, die zu ihnen in Wechselbeziehungen



stehen, gleichzeitig die Disposition gewisser Zellen der Haut zur Cholesterinspeicherung geschaffen wird, daß also, wie *Jadassohn* in seiner am Eingange dieses Kapitels zitierten Ansicht es ausdrückt, das Terrain der Haut so verändert wird, daß eine Manifestation der Stoffwechselstörung stattfindet, mit anderen Worten, daß die Cholesterophilie gleichfalls eine Folge einer innersekretorischen Störung ist. Für die Beantwortung der Frage, warum nicht in allen Fällen von Hypercholesterinämie Xanthombildung auftritt, bleibt die Erklärung, daß andere Drüsen mit innerer Sekretion die zu den zuerst erkrankten (Testes, Ovarien) in Wechselbeziehungen stehen ihre Hormone unverändert oder nur in quantitativ geringerem Grade weiter abgeben, so daß die spezifische Cholesterophilie nicht zustande kommt. Es ist nach unseren Erfahrungen nicht ausgeschlossen, daß das Pankreas dabei eine Rolle spielt, sehen wir doch gerade beim diabetischen Xanthom ein paralleles Wachsen und Zurückgehen der Efflorescenzen mit dem Schwanken der Glykosurie. *Wijnhausens* Fall rezidivierender Pankreatitis mit Xanthomen macht diese Annahme nur noch wahrscheinlicher.

Ich komme also auf Grund dieser Überlegung zu der Annahme, *daß bei jeder Xanthombildung an der Haut das Primäre eine Hypercholesterinämie ist, die zustande kommt auf Grund einer Funktionsstörung einer oder mehrerer Drüsen mit innerer Sekretion* (Testes, Ovarien, Pankreas), *welche gleichzeitig durch diese Funktionsstörung in bestimmten Zellkomplexen der Haut eine Disposition zur Cholesterinspeicherung schaffen.*

Zusammenfassung.

1. Die ausgesprochen hereditäre Form des Xanthoms rechtfertigt die Abtrennung einer besonderen Gruppe als Xanthoma juvenile.

2. Die klinische Form der vererbbaren Xanthome ist unabhängig von derjenigen bei den Vorfahren.

3. Die bei der Xanthomatose beobachtete Hypercholesterinämie ist bei allen Formen von Xanthomen eine notwendige Grundbedingung.

4. Diese Hypercholesterinämie kommt zustande auf Grund einer Funktionsstörung im innersekretorischen Stoffwechsel gewisser Drüsen (Testes, Ovarien, Pankreas.)

5. Dieselbe innersekretorische Störung ist die Ursache einer Dispositionsänderung gewisser Zellen der Haut im Sinne einer erhöhten Affinität zu dem im Überschuß angebotenen Cholesterin im Blut und führt zur Ausbildung von Xanthomen.

Literatur.

Ausführliche Literatur siehe bei *Arzt* und *Siemens*. — ***Abrahama***, R., A case of generalized xanthoma planum in a child. (Ref.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **97**, 124. 1909. — ***Anitschkow***, Über experimentell erzeugte Ablagerungen von Cholesterinestern und Anhäufungen von Xanthomzellen im subcutanen Bindegewebe des Kaninchens. Münch. med. Wochenschr. S. 2555. — ***Arning***, Ein Fall von familiärer Xanthomatose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **105**, 290. 1910. — ***Arning*** und ***Lippmann***, Essentielle Cholesterinämie mit Xanthombildung. Zeitschr. f. klin. Med. **89**, 107. 1920. — ***Arzt***, Beiträge zur Xanthomfrage. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **126**, 809. 1919. — ***Aschoff***, Zur Frage der Cholesterinesterverfettung beim Menschen. Festschrift Unna 1910, II, S. 23. — ***Autenrieth*** und ***Funk***, Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in Organen. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1243. — ***Bacmeister*** und ***Havers***, Zur Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. Dtsch. med. Wochenschr. 1914 S. 385. — ***Barlow***, Case of congenital xanthelasma palpeprarum. Transactions of the path. society. **35**, 405. 1884. — ***Chauffard***, ***Laroche*** und ***Grigaut***, zitiert nach ***Klinkert***. — ***Chvostek***, Xanthelasma und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. **73**, H. 5 und 6. — ***Dubois - Havenith***, Fall von generalisiertem Xanthelasma (Ref.). Monatsh. f. prakt. Dermatol. **44**, 522. — ***Ehrmann***, Über multiple symmetrische Xanthelasmen und Lipome. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 1889. — ***Eichhoff***, Mitteilung eines Falles von Xanthelasma planum et tuberculosum multiplex. Dtsch. med. Wochenschr. 1884, S. 52. — ***Futcher***, Xanthelasma and Chronic Jaundice (Ref.). Monatsh. f. prakt. Dermatol. **43**, 363. — ***Grigaut***, Le cycle de la Cholesterinemie. Paris 1913. — ***Heuss***, Xanthoma miliopapulatum generalisatum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **82**, 296. 1906. — ***Hutchinson***, ***Saugster***, ***Crocker***, cfr. ***Startin***. — ***Hyde***, Note relative to a case of Xanthoma multiplex. Journ. of cutan. and Gen. — Urin. Diseases **1887**, Nr. 9, S. 329. — ***Jadassohn***, Hautkrankheiten bei Stoffwechselanomalien. V. internat. Kongreß Berlin 12; 17. IX. 1904. — ***Klinkert***, Untersuchungen und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 820. — ***Köbner***, Xanthoma multiplex, entwickelt aus Naevis vasculo-pigmentosis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **20**, 393. 1888. — ***Landau*** und ***Mc Nee***, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **58**, H. 3, S. 667. — ***Laroche-Chauffard***, Pathogenie du Xanthelasma. Semaine med. 1908, S. 241. — ***Leskien***, Die Rolle der Heredität in der Ätiologie des Xanthoms, nebst Mitteilung einer Beobachtung von Xanthom bei 3 Geschwistern. Jnaugural-Dissertation, Leipzig 1903. — ***Linser***, Demonstration von 2 Kindern mit juveniler Xanthomatose. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 85. — ***Löwenthal***, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Beziehungen zwischen Hoden und Cholesterinstoffwechsel. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **61**, H. 3, S. 564. — ***Lubarsch***, Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 484. — ***Mac Donagh***, Case of congenital Xanthoma; zitiert nach ***Arzt***, S. 847. — ***Mackenzie***, Two cases of congenital Xanthoma Transactions of the Path. Society **33**, 370. 1882. — ***Pinkus*** und ***Pick***, zur Struktur und Genese des symptomatischen Xanthomes. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 1426. — ***Poensgen***, Mitteilung eines seltenen Falles von Xanthelasma multiplex. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **91**. 1883. — ***Poensgen***, Weitere Mitteilungen über Xanthelasma multiplex. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **102**, 407. 1885. — ***Posner***, Beiträge zur Kenntnis der symptomatischen Xanthome. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 3. — ***Pringsheim***, Darstellung und chemische Beschaffenheit der Xanthomsubstanz. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 2145. — ***Pulay***, Stoffwechselpathologie und Hautkrankheiten. XIV. Mitteilung.



Xanthom. Dermatol. Wochenschr. 1921, S. 1036. — *Richter*, Über generalisierte Xanthome, besonders das Xanthom „en tumeurs". Monatsh. f. prakt. Dermatol. **36**, Nr. 2. 1903. — *Rotschild*, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels III. Die Beziehungen der Nebenniere zum Cholesterinstoffwechsel. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **60**, H. 1, S. 39. 1915. — *Rotschild*, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels IV. Über die Beziehungen der Leber zum Cholesterinstoffwechsel. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **60**, H. 1, S. 66. 1915. — *Schmidt, E.*, Über die Bedeutung des Cholesterins für die Xanthombildung. Dermatol. Zeitschr. **21**, 137. — *Siemens*, Zur Kenntnis der Xanthome. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**, H. 2, S. 159. 1921. — *Staenglen*, Über einen Fall von Xanthoma juvenile familiare. Inaugural-Dissertation, Tübingen 1920. — *Startin*, Case of Xanthelasma. Transactions of the Path. Society. 1882, S. 373. — *Sternberg*, Die Nebenniere bei physiologischer und arteficieller Hypercholesterinämie. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **60**, H. 1, S. 91. 1915. — *Unna*, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. — *Wacker* und *Hueck*, Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2097. — *Wijnhausen*, Über Xanthomatose in einem Falle rezidivierender Pankreatitis. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1268.

Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Thallium-Alopecie.

Von
Rudolf Spitzer.

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau [Direktor: Geh. Rat *Jadassohn*].)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Januar 1922.)[1]

Die große Unklarheit, welche über die Ätiologie des menschlichen Haarausfalls, insbesondere über die der Alopecia areata auch heute noch herrscht, führte zu mannigfachen Bemühungen, durch das Tierexperiment diese Frage zu klären. Neben den bekannten Versuchen *Max Josephs*, durch Ganglienexstirpation und Nervendurchtrennung eine areataähnliche Alopecie hervorzurufen, hat dabei u. a. der durch Thalliumsalze an Tieren erzeugte Haarausfall eine Rolle gespielt. Zuerst und in besonders eingehender Weise hat sich *Buschke* in mehreren Arbeiten mit diesem Thema beschäftigt, und zwar auf Grund der Erfahrung, daß bei Phthisikern, welche gegen ihre Nachtschweiße intern Thalliumsalze bekommen hatten, nach einiger Zeit ein ziemlich ausgedehnter diffuser Haarausfall auftrat (*Combenale, Jeanselme, Huchard, Vasseaux, Giovannini*).

Nach längerem Bemühen konnte *Buschke* an weißen und bunten Ratten durch monatelange Verfütterung von mit Thalliumlösung getränkten Brötchen einen Haarausfall erzeugen; schließlich gelang es auch, von solchen unter Thallium-Wirkung stehenden Tieren kongenital alopecische Junge zu erhalten. Auf Einzelheiten seiner sehr interessanten Versuche komme ich weiterhin zu sprechen.

Diese Fütterungsalopecie wurde von *Bettmann* (am Kaninchen) und *Poehlmann* (an Ratten) in gleicher Weise beobachtet. Letzterer konnte auch durch *lokale* Applikation einer 20 proz. Thalliummitinsalbe am Kaninchen einen umschriebenen Haarausfall erzeugen; desgleichen *Vignolo-Lutati* und *Nobl* mit Thalliumtraumatizin an der Katze. *Nobl* bemerkte nach subcutaner Thalliuminjektion am Hasen einen kahlen Herd um die Injektionsstelle. Diese Erfahrungen sprechen durchaus für eine lokale Wirkung des Thalliums in der Haut und gegen eine zentralnervöse Wirkung, wie sie *Buschke* anfangs angenommen hatte. Vollends ausgeschlossen würde eine solche durch einen Versuch *Voerners* werden, der in allerneuester Zeit noch nach Durchschneidung des Ischiadicus beim Hunde durch Thalliumfütterung einen Haarausfall am gelähmten Bein erzeugen konnte; leider fehlen Angaben über den Effekt der Ischiadicusdurchtrennung an Kontrolltieren.

In der Praxis werden Thalliumsalben zur Epilation, z. B. des Frauenbartes von *Sabouraud, Sainz de Aja, Zuloaga* empfohlen. Wird hierbei die Salbe auf zu

[1]) Nach einem am 21. 1. 22 in der Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Kultur (Med. Sekt.) gehaltenen Vortrag.



große Flächen appliziert und damit zuviel Thallium zur Resorption gebracht, so kann auch auf diesem Wege eine schwere akute Intoxikation mit Fieber entstehen; ja es kam, wie *Fernando Criado* berichtet, bei einem Pat. sogar zu Fernepilation — ein Effekt, der im Tierversuch selbst bei schweren Vergiftungen nach Lokalapplikation (*Poehlmann*, Thallium-Traumatizin) noch nicht beobachtet wurde.

Die Erforschung der Thalliumwirkung ist nach verschiedenen Richtungen besonders interessant. Einmal handelt es sich hier um eine Substanz, welche eine ausgesprochen spezifisch toxische Wirkung auf einzelne Hautbestandteile (Haare, Schweißdrüsen) hat; dazu gibt es außer den Gefäß- und Nervenmitteln nur wenig Analogien (z. B. As-Pigmentbildung!). Dann kann augenscheinlich im Prinzip die gleiche Wirkung von außen und von innen aus zustandekommen. Es ist ferner die Einwirkung auf die Deszendenz gravider Ratten schon studiert, aber noch nicht ganz aufgeklärt worden und schließlich sind Beziehungen der Thalliumwirkung zur Körperentwicklung und zu endokrinen Störungen vorhanden, die ein näheres Eingehen verdienen.

Die Versuche sind aber, wie auch aus der Literatur hervorgeht, wegen der großen Giftigkeit des Thalliums schwierig und erfordern ein großes Tiermaterial. Die im folgenden zu berichtenden Ergebnisse sind daher keineswegs vollständig und definitiv; aber sie haben doch einzelne bemerkenswerte Tatsachen ergeben und können auch methodologisch als Vorversuche für weitere Experimente von Wert sein.

1. Unsere Versuche mit *lokaler* Anwendung von Thalliumsalben — benutzt wurde Thallium aceticum Merck — bestätigen die außerordentliche Giftigkeit der Substanz selbst bei dieser Applikationsweise: 5% Thallium-Mitin oder -Traumatizin, in nur sehr geringer Ausdehnung angewandt, führte bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen nach 4, 20% Salbe schon nach 2 Tagen zum Tode. Eine besonders schnelle Vergiftung bei Anwendung von Traumatizin gegenüber Mitin (*Poehlmann*) konnte bei uns indes nicht festgestellt werden.

Die Versuche mit Thallium-Traumatizin wurden aufgegeben, als es sich herausstellte, daß das uns zur Verfügung stehende Traumatizin schon an sich bei Ratten und Kaninchen unter Entzündung und Desquamation zu einem Haarausfall, innerhalb weniger Tage führte. Natürlich könnte das durch jetzt darin enthaltene „Ersatzstoffe" oder Verunreinigungen bedingt sein; die schon vor Kriegsbeginn erhaltenen Ergebnisse *Vignolo-Lutatis* mit Thallium-Traumatizin sollen also nicht bestritten werden. Jedenfalls ist aber in Zukunft bei Anwendung von Traumatizin bei Epilationsversuchen Vorsicht geboten.

Mit Thalliummitin konnten wir unter 15 Versuchen nur einen einwandfreien und einen fraglichen Erfolg verzeichnen, wie ja auch nach der Literatur die lokale Enthaarung im Tierversuch sehr schwierig ist. Über den ersteren sei folgendes mitgeteilt: Bei einem Meerschweinchen, das an den Versuchsstellen rasiert worden war, wird 5% Thalliummitin bzw. Mitin allein gründlich in die Haut eingerieben und diese beiden,



sowie eine weitere nur rasierte Kontrollstelle jedesmal mit einem Deckverbande abgeschlossen. Nach 2 Einreibungen im Abstand von 8 Tagen wuchsen die Haare an beiden Kontrollstellen gut nach, die Thalliumstelle wurde kahl, und blieb es auch noch, als 8 Tage nach der 2. Einreibung die Haare an den Kontrollstellen die Länge der übrigen Körperhaare erreicht hatten. Der histologische Befund war wie bei *Poehlmann* negativ.

2. Zur allgemeinen Einverleibung bediente ich mich der *subcutanen* Injektion einer 1 prom. wässerigen Lösung von Thalliumacetat. Während von anderer Seite unternommene analoge Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen ergebnislos verliefen — schneller Tod ohne Auftreten von Haarausfall —, wurden die Injektionen von $^1/_2$ mg Thallium acet. — 0,5 der 1 prom. Lösung — 2—3 mal wöchentlich von ausgewachsenen Ratten sehr gut vertragen. Erst wenn ca. 20 Injektionen in den erwähnten Intervallen, also 1 cg, gegeben wurden, schien die Dosis letalis erreicht zu sein, wenigstens starben alle 3 so behandelten Tiere. Andererseits darf auch nicht über $^1/_2$ mg pro dosi gestiegen werden; jedenfalls führten je 2 Injektionen von 1 mg zum Tode mehrerer Tiere, die vorher $^1/_2$ mg pro dosi sehr gut vertragen hatten.

Was den Erfolg dieser Behandlung anlangt, so sei von vornherein betont, daß man mit der Beurteilung des Haarausfalls bei den Laboratoriumstieren, vor allem bei Ratten und Kaninchen, auch nach unseren Erfahrungen, sehr zurückhaltend sein muß und nur nach Form und Verlauf ganz eindeutige und besondere ausgedehnte Fälle, in denen jede andere Ursache (Epizoen!) auszuschalten ist, gelten lassen darf. Auch sind stets Kontrollen unter den gleichen Fütterungs- und Temperaturverhältnissen zu beobachten.

Von diesem Gesichtspunkte aus war bei den nach obiger Anordnung behandelten *erwachsenen* Tieren ein *sicher* auf Thallium zu beziehender Haarausfall *nicht* zu konstatieren; wohl bekamen 2 Tiere nach längerer Behandlung, nach ca. 9 mg — also nahe der letalen Dosis — einen diffusen Haarausfall am Kopf; derselbe blieb aber dort beschränkt und ist m. E. nicht zu verwerten.

Dagegen führten dieselben Versuche an *heranwachsenden* Tieren zu einem *positiven* Ergebnis. Es wurden 2 junge normale Ratten von ihrer 3. Lebenswoche ab mit subcutanen Thalliuminjektionen (0,1—0,2 mg pro inj.) behandelt; nach 2,6 mg setzte bei dem einen der beiden Tiere ein sehr deutlicher kompletter Haarausfall an symmetrischen Partien des ganzen Rückens ein, bis hier schließlich nur ein Haarstreifen in der Mittellinie längs der Wirbelsäule übrigblieb.

Die negativen Ergebnisse an den ausgewachsenen Tieren sind wohl darauf zurückzuführen, daß bei ihnen bei der subcutanen Inkorporation die „Dosis epilans“ so außerordentlich nahe an der Dosis letalis liegt,

daß die Alopecie entweder gar nicht oder nur sub finem vitae zur Beobachtung kommt. Es scheint danach bei den heranwachsenden Tieren die Dosis epilans und die Dosis letalis weiter auseinander zu liegen — sei es, daß die letztere größer, sei es, daß die erstere kleiner ist. Die Entscheidung dieser an sich gewiß interessanten Frage hätte ein zu großes Tiermaterial verlangt.

3. Im Einklang mit den Erfahrungen bei den jungen Tieren stehen auch die folgenden Beobachtungen bei der *Nachkommenschaft* der unter Thalliumwirkung stehenden Ratten.

Buschke war es, wie erwähnt, gelungen, von durch Thallium alopecisch gewordenen und weiter darunter gehaltenen Ratten Junge zu erhalten, welche er als kahl bezeichnet hat, ganz ähnlich wie *Pagenstecher* bei Naphthalinfütterung schwangerer Kaninchen an den jungen Tieren Katarakte und damit im Zusammenhang andere Entwicklungsstörungen des Auges hervorgerufen hat. Ich habe bei einer bestimmten Versuchsanordnung das Resultat erhalten, daß Rattenjunge kahl wurden, deren Mütter unter Thalliumwirkung gestanden hatten, ohne daß aber bei ihnen eine Alopecie eingetreten war (vgl. Abs. 2). Es waren 5 Rattenpaare kurz vor und während der ganzen Dauer der Schwangerschaft in der oben für erwachsene Tiere angegebenen Weise behandelt worden. Zwei Würfe gingen im Verlaufe weiter unten zu referierender Versuche in den ersten Lebenswochen ein, sodaß nur die Jungen von 3 Ratten weiter beobachtet werden konnten; alle diese Tiere (9 + 5 + 4) wurden kahl und boten im einzelnen folgendes Bild: Bei der Geburt waren sie — ebenso wie die Normaltiere — mit den Resten eines sehr feinen aber deutlichen Lanugohaarkleides bedeckt. *Buschke* erwähnt das nicht speziell, sondern sagt nur, daß die Jungen kahl waren. Während normalerweise die Lanugo in der 2.—3. Woche ziemlich gleichzeitig am ganzen Körper von den bleibenden weißen oder schwarzen Haaren abgelöst wird, wurden die Versuchstiere um diese Zeit deutlich kahl. Bei 2 Rattenwürfen begann die Kahlheit nach der 2., beim 3. nach der 3. Woche; die definitive Behaarung setzte in der 4.—6. Woche ein, sodaß also die Bildung der bleibenden Haare um 2—3 Wochen verzögert zu sein scheint. Bei besonders gut entwickelten Versuchstieren war die Vollbehaarung nach 6 Wochen, bei den meisten anderen nach 8 Wochen vollzogen. Diese Wiederbehaarung fand nun, wie schon *Buschke* beobachtete, zuerst am Bauch, erst viel später am Kopf und Rücken statt, und zwar sahen wir hierbei häufig am Rücken einen Behaarungstyp, derart daß sich symmetrisch an beiden Flanken im Bereich der Thoraxsegmente ein Haarbesatz entwickelte, der einer Schabracke glich, nur daß die Wirbelsäule zunächst selbst entweder ganz kahl blieb oder nur von einem schmalen Band überkreuzt wurde. Erst allmählich behaarten sich der übrige Rücken und der Vorderkopf; am längsten blieben die



Haare am Übergang der Halswirbelsäule in den Schädel und am Steiß aus, sodaß bei allen Tieren eine Zeitlang proximal von der Schwanzwurzel und vor allem am Hinterkopf eine große, einer Alopecia areata durchaus vergleichbare, kahle Scheibe in der Mittellinie bestand (vgl. Abb. 1).

Worauf ist die auffallend frühe Behaarung des Bauches und dem entsprechend die von *Buschke* und *Poehlmann* bei den Fütterungsversuchen, von uns an jungen Tieren bei den Injektionen beobachtete sehr späte

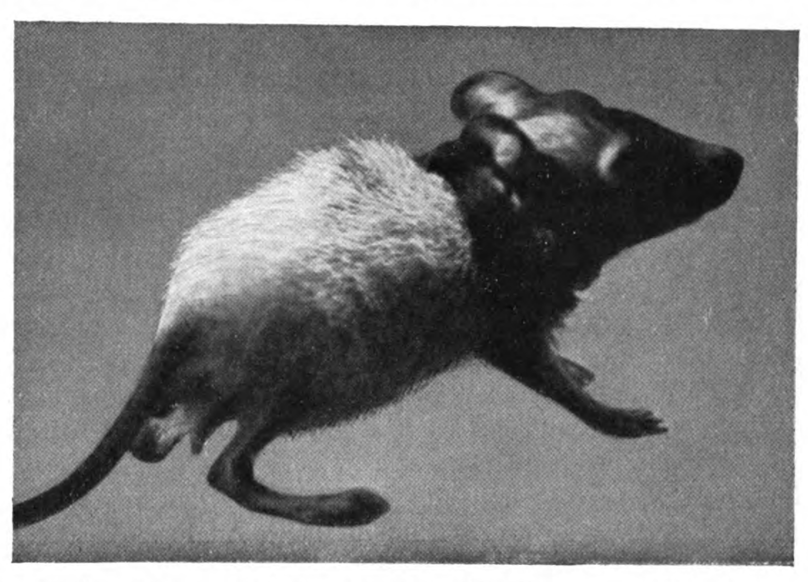


Abb. 1. Am Rumpf die zunächst gewachsenen — daher längeren — weißen Haare, an Kopf und Hals die jüngeren, kurzen, schwarzen Haare. Am Scheitel noch kahle Stelle.

oder ausbleibende Enthaarung dieser Körpergegend zurückzuführen? *Buschke* hat bei seinem Bemühen, diese Frage zu lösen, an den relativen Mangel der Lichtwirkung am Bauch gegenüber dem Rücken gedacht, hatte dann aber, zumal nach den gleichen Erfahrungen beim Affen (Cynomolgus), bei dem diese Möglichkeit wegfiel, diesen Gedanken wieder aufgeben müssen. Es war uns aufgefallen, daß die Lanugohaare post partum bei den Thallium-Jungen in gleicher Weise wie bei Normaltieren vorhanden waren, die Thalliumwirkung vielmehr erst manifest wurde als die bleibenden gröberen Haare auftraten bzw. ausblieben, obgleich doch zu dieser Zeit gewiß schon weniger Thallium im Organismus kreiste. Diese anscheinend elektiv epilatorische Wirkung des Thalliums auf die groben gegenüber den Wollhaaren würde ihr Analogon finden in den gleichen Verhältnissen bei der Epilationswirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen; und sie wurde bestätigt surch eine Mitteilung *Sainz de Ajas*, wonach lokale Applikation von Thalliumsalben auf gröbere Haare erheblich schneller und intensiver einwirkt als auf

Lanugo und feine Haare. Bekanntlich ist ja aber das Haarkleid der Säugetiere auf der Bauchseite überhaupt wesentlich feiner als am Rücken, wie das auch *Buschke* bei den Ratten aufgefallen war. Dieser Umstand scheint mir zusammen mit der erwähnten elektiv epilatorischen Wirkung des Thalliums eine genügende Erklärung für die eigenartige Lokalisation der Thalliumalopecie in unseren Versuchen abzugeben; sie macht uns auch die Differenz in der Epilationswirkung bei den an Bauch und Rücken gleichmäßig bestrahlten Affen verständlich.

Des weiteren konnten auch wir uns davon überzeugen, daß die Thalliumwirkung auf die Nachkommenschaft ziemlich bald erlischt: ein Rattenpaar, bei welchem gleich nach der Geburt der alopecischen Jungen die Thalliuminjektionen abgesetzt wurden, warf 8 Wochen nachher normal behaarte Tiere.

An dieser Stelle sei auf die Analogie der kongenitalen Thalliumalopecie mit jenen zahlreichen Fällen kongenitaler Atrichosis beim Menschen hingewiesen, bei denen das Haarkleid nur passager fehlt, und früher oder später mehr oder weniger normale Behaarung einsetzt. Auch in diesen Fällen ist nämlich das fötale Lanugohaarkleid immer gebildet und erst das bleibende ermangelt der Entwicklung (vgl. *Bettmann* u. a.). Wir haben es hier also mit einer auffallenden Analogie zwischen einem kongenitalen Zustand — denn als solcher ist doch die Atrichosis unzweifelhaft aufzufassen — und einer toxischen Einwirkung auf einen Bestandteil der Haut zu tun. Eine ähnliche Analogie besteht, wie *Jadassohn* mehrfach betont hat, zwischen den palmaren und plantaren As-Hyperkeratosen und dem kongenitalen Keratoma palmare et plantare. Im letzteren Fall können wir auf Grund der bekannten Hereditätsverhältnisse gar nicht daran zweifeln, daß es sich um Keimplasmaanomalien handelt. Ob es daneben Zustände gibt, bei denen eine toxische Einwirkung auf den mütterlichen Organismus während der Gravidität zu analogen Anomalien der Deszendenz führt, steht noch völlig dahin. Wir haben also bei der erwähnten Analogie nur die auffallende Lokalisationsübereinstimmung einer toxischen mit einer hereditär bedingten Dermatose, die darauf hinweist, daß die (phylogenetisch abgewandelte!) Epidermis der Handteller und Fußsohlen wie zu bestimmten Keimplasmaanomalien so auch zu biochemisch absonderlichen Reaktionsformen prädestiniert ist.

Bei den Thalliumalopecien der Rattenjungen liegt es am nächsten anzunehmen, daß die in ihrem wie im Körper der Rattenmütter kreisende toxische Substanz für das resistentere Haarkleid der letzteren nicht, wohl aber für das der Jungen genügend schädlich wirkt, um die Alopecie in Erscheinung treten zu lassen. Die Möglichkeit besteht natürlich auch hier, daß es sich um eine Keimplasmaschädigung handelt, welche zu der



Alopecie führt; aber das ist sehr unwahrscheinlich, weil erstens die Haare sich bei den Jungen bald wieder normal entwickeln und zweitens weil der nächste Wurf schon wieder ganz normal ist. Die Hereditätsverhältnisse bei der kongenitalen Atrichosis sind noch nicht genügend geklärt. So gibt es sowohl in der menschlichen wie tierischen Pathologie mehrere Fälle dominanter Vererbung von väterlicher wie mütterlicher Seite. Sonst scheinen aber die recessive und die selteneren Vererbungsformen eine Rolle zu spielen. Besonders hat *Siemens* darauf aufmerksam gemacht, daß fast alle sich recessiv-geschlechtsgebunden vererbenden Hautkrankheiten bisher in Kombination mit Hypo- oder Atrichosis angetroffen worden sind. Alle diese Fälle, in denen man von einem bestimmten Vererbungsmodus sprechen kann, sind natürlich keimplasmatisch bedingt und scheiden für uns aus. Ob es daneben Fälle gibt, in denen eine toxische Einwirkung vor oder während der Gravidität eine Hypotrichosis der Jungen zur Folge hat, steht noch ganz dahin.

4. Nachdem schon *Marmé* (zit. nach *Kobert*) den *Übergang* von *Thallium* in die *Milch* spektroskopisch nachgewiesen hatte, lag es nahe, seine Wirkung auf die saugenden Jungen zu prüfen. Daß überhaupt Thallium in wirksamer Menge bei der Lactation überging, war schon nach folgendem Parallelversuch sehr wahrscheinlich. Es wurden 2 Ratten während der Schwangerschaft mit Thallium behandelt, beide warfen gleichzeitig, das eine der beiden Tiere wurde nun auch während der Lactation unter Thalliumwirkung gehalten, bei dem anderen wurden die Injektionen ausgesetzt; die Jungen der ersten starben während des Saugens nach 4 Wochen, die der zweiten blieben am Leben und zeigten in der berichteten Weise die Thalliumalopecie, während die Mutter ebenfalls starb. Wir müssen daher hier wohl annehmen, daß bei den Jungen der ersten Ratte das Thallium während des Saugens zur Dosis letalis summiert wurde.

Aber auch durch seine epilatorische Wirkung wurde der Übergang von Thallium in die Milch nachgewiesen. Eine unbehandelte Ratte wurde, nachdem sie 5 Junge geworfen hatte, vom gleichen Tage ab in der üblichen Weise (2—3 Inj. pro Woche) unter Thalliumwirkung gesetzt, während die Jungen bei ihr saugten. Nach 3 Wochen wurden 3 Tiere hochgradig alopecisch nach Art und Form der Thalliumalopecie; auch die beiden anderen zeigten einen geringen Haarausfall. Wir haben es hier also mit einer echten „Brustkindtoxikodermie“ (*Hoffmann*) zu tun. Auf Ammenaustauschversuche, die nach den bekannten Ergebnissen *Ehrlichs* hier wohl angebracht gewesen wären, mußte aus Mangel an Material verzichtet werden.

5. Außer dem Haarausfall zeigten die Jungen subcutan mit Thallium gespritzter Tiere ein auffallendes Zurückbleiben im Wachstum.



		Gewicht g	Länge cm
z. B. nach 50 Tagen Junge von Thalliumratte	I	16,0	13,0
	II	16,0	13,0
	III	20,0	15,0
Junge der Normalratte	I	34,0	19,5
	II	30,0	19,0
nach 160 Tagen Junge von Thalliumratte		42,0	20,0
Junge von Normalratte		115,0	32,0

Es war also, und so war es auch in anderen länger beobachteten Fällen, die Wachstumshemmung eine sehr deutliche und lang dauernde, sich weit unterhalb der Variabilitätsbreite haltende. Es lag zunächst nahe, das Zurückbleiben im Wachstum als eine Folge der einige Zeit bestehen-



Abb. 2. Links Junges einer Thalliumratte. Rechts gleichaltriges Normaltier.

den Nacktheit (Störung des Wärmehaushaltes) aufzufassen; aber abgesehen davon, daß die Tiere auch noch lange nach der Wiederbehaarung klein blieben, zeigten durch Rasieren am größeren Teil ihres Körpers kahl gehaltene Kontrolltiere normale Größen- und Gewichtsverhältnisse; so ließen die Ergebnisse an eine Störung der die Körperentwicklung beherrschenden endokrinen Drüsen denken. Ein Hinweis nach dieser Richtung gab die Beobachtung *Buschkes*, der bei einer ganzen Anzahl seiner Thalliumratten Katarakt vom Aussehen des senilen Stars festgestellt und diesen mit einer Epithelkörperchenschädigung in Beziehung gebracht hatte. Ist nun auch der gewöhnliche Tetaniekatarakt ein Schichtstar, so scheint doch aus den Feststellungen von *Fischer* und *Triebenstein* hervorzugehen, daß unter 68 Fällen von Altersstar in 88% eine latente Tetanie vorlag; es wird also ein Zusammenhang auch dieser Starform mit den Epithelkörperchen von diesen Autoren angenommen. *Buschke* scheint danach den dem senilen gleichenden Star der Thalliumratten mit Recht mit den Epithelkörperchen in Beziehung gebracht zu haben. Zu erwähnen ist noch, daß wir — wie allerdings auch von

anderen endokrinen Störungen — so von der Tetanie wissen, daß bei ihr mehr oder weniger ausgesprochener Haarausfall beim Menschen und im Tierversuch beobachtet worden ist.

Nun sind aber von *Iselin* an parathyreoidektomierten jungen Ratten deutliche Wachstumsstörungen beschrieben worden, die den bei unseren Thalliumratten beobachteten entsprechen. Nach ihm ist die Tetanie der akute, die Wachstumsstörung der chronische Ausdruck der Epithelkörperchenschädigung.

Zur Feststellung der Wirkung des Thalliums auf neugeborene Ratten wurden 3 Junge in der 1. Lebenswoche 3 mal mit 0,1 mg Thallium acet. gespritzt; es zeigte sich gegenüber den anderen Tieren des gleichen Wurfs ein sehr deutliches Zurückbleiben im Wachstum, welches sich gerade in den ersten Wochen gut beobachten läßt, und zwar schien vor allem das Knochenwachstum gehemmt; die Haut hing den kleinen Thieren in Runzeln und Falten am Leibe; schließlich starben sie, ehe sie ihr definitives Haarkleid bekamen. Ob das auf einer spezifischen Epithelkörperchenwirkung beruht oder nur als allgemeine Giftwirkung aufzufassen ist, muß dahingestellt bleiben; das letztere ist wohl wahrscheinlicher.

Gewiß ist durch alle diese Beobachtungen eine Einwirkung des Thalliums auf die Epithelkörperchen nicht bewiesen (Fütterungsversuche mit Parathyreoidin blieben ohne Resultat), wohl aber — zumal neben den Kataraktbeobachtungen *Buschkes* — bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich gemacht.

Wir hätten dann in der kongenitalen Thalliumtoxikose der Ratten, die ja auch schon hinsichtlich der Alopecie Analogien zu kongenitalen Anomalien des Menschen bot (vgl. oben), ein experimentelles Beispiel für die Kombination von kongenitalen Hautanomalien und endokrinen Störungen. Es ist auf dieses Zusammentreffen gerade bei der Hypotrichosis besonders von nordischen Autoren (*Petersen*, *Josefson*, *Strandberg*) hingewiesen und namentlich auf Grund des therapeutischen Erfolges von Thyreoideapräparaten besonders die Schilddrüse in Zusammenhang mit der vererbten Haarlosigkeit gebracht worden.

Mag auch heute die Aufstellung einer endokrinen Theorie der kongenitalen Hypotrichosis und anderer angeborener Hautanomalien noch verfrüht sein, so verdient doch dieses sehr interessante Kapitel der Dermatologie größte Aufmerksamkeit. Vielleicht ist ein weiteres Studium der Thalliumalopecie geeignet, das noch immer über diesen Fragen liegende Dunkel aufzuhellen. Allerdings ist nach den berichteten Versuchen daran zu denken, daß genau so wie das Thallium einmal auf die endokrinen Drüsen und zweitens daneben peripher auf die Haut wirkt — und an letzterem erscheint ein Zweifel nicht mehr gestattet — möglicher-



weise auch beim Menschen ein Nebeneinander der Phänomene nicht wie man gewiß zunächst annehmen möchte, lediglich eine primäre endokrine Schädigung vorliegt.

Literatur.

Biedl, Innere Sekretion. Berlin 1916. — *Bettmann*, Dermatol. Zentralbl., Okt. 1901. — *Bettmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **60**, 343. — *Bettmann*, Mißbildungen der Haut (Schwalbe, Morphol. d. Mißbildg. **3**, 2). — *Buschke*, VII. Kongr. d. dtsch. dermatol. Gesellsch. 1901. — *Buschke*, Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 53. — *Buschke*, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 39. — *Buschke*, Dtsch. med. Wochenschr. **1911**, Nr. 4. — *Buschke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**, 27. — *Ehrlich*, Zeitschr. f. Hyg. **12**, 183. — *Fischer* u. *Triebenstein*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **52**, 441. — *Heller*, Vergl. Pathol. d. Haut. Berlin 1910. — *Hoffmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 37. — *Iselin*, Zeitschr. f. Chirurgie, **116**, 494. — *Jadassohn*, Therap. Monatshefte, Jan. 1917. — *Josefson*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**, 139. — *Joseph, Max*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **116**. — *Kobert*, Lehrb. d. Intoxikationen. Stuttgart 1902. — *Nobl*, Wien. derm. Gesellsch. Wien, 7. VI. 1905, ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **78**, 113. — *Pagenstecher*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 32; 1914, Nr. 11. — *Petersen*, Dermatol. Zeitschr. 1915, S. 207. — *Poehlmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 633. — *Sainz de Aja*, Act. dermo-sifiliograf. **13**, Nr. 2. Diskussion: Criado, Zuloaga. — *Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, 69. — *Strandberg*, Innere Sekretion und Hautkrankheiten. Stockholm 1917. — *Vignolo Lutati*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **46**, 373. — *Voerner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 428.

Anmerkung bei der Korrektur: Die während der Drucklegung erschienene vorläufige Mitteilung von *Buschke* und *Peiser*, Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 20, welche bezüglich der endokrinen Wirkung des Thalliums zu analogen Ergebnissen gelangten, konnte nicht mehr berücksichtigt werden.



(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *G. Riehl*].)

Zur Diagnose atypischer Formen der Schleimhauttuberkulose.

Von

L. Arzt und **A. Randak,**

Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 18. März 1922.)

Während die *primär mit Gewebszerfall* einhergehende Form der Tuberkulose der *Haut*, die „*Tuberculosis ulcerosa miliaris cutis*“, offenbar auch wegen ihrer Seltenheit erst relativ spät als eine der Reaktionsformen des Integuments auf das Eindringen von Tuberkelbacillen erkannt wurde und dieser Fortschritt, da frühere Arbeiten von *Ranvier*, *Pantlen*, *Bizzozero*, *Baumgarten*, *Griffini* und anderen meist nur mit dem Nachweis von Riesenzellen in lupösen und skrofulösen Ulcerationen überhaupt sich beschäftigten, als unbestreitbares Verdienst der Wiener Schule (*H. Chiari*, *A. Jarisch* und *G. Riehl*) bezeichnet werden muß, war die analoge Form an der *Schleimhaut* schon lange vorher bekannt und Gegenstand zahlreicher Publikationen. Dabei sollen nur zwei Namen hervorgehoben werden: *Ricord*, einer der ersten Beobachter, der in den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts die wichtige Differentialdiagnose gegenüber der Lues behandelte und *Flemming*, der 1850 den ersten klinisch primären Fall einer Tuberkulose der Mundschleimhaut gesehen zu haben glaubte.

Weshalb die Anwesenheit virulenter Tuberkelbacillen in der Schleimhaut in dem einen Falle die Bildung eines zur Einschmelzung neigenden Knotens, in dem anderen das Auftreten eines fibromatösen Tumors zur Folge hat, weshalb weiter einmal ein Lupus vulgaris sich entwickelt, ein anderes Mal ein Epitheliom oder eine Sklerose mit regionärer Drüsenschwellung vorgetäuscht wird, weshalb endlich bald die verschiedenen Geschwürsprozesse, die durch ihre Lokalisation, z. B. an den Tonsillen oder am Genitale, noch besondere diagnostische Schwierigkeiten bereiten können, bald disseminierte Gommes, spezifische Granulome, Fissuren, Lymphangoitiden, elephantiastische Bildungen, verruköse oder papillomatöse Formen, sarkoide Strukturen usw. auftreten, diese Frage soll nicht näher untersucht werden. Daß der durch Unterschiede in der Bacillenmenge, durch ungleiche Virulenz der einzelnen Stämme und vor



allem durch verschiedene Reaktionsfähigkeit und Reaktionsart des befallenen Organismus im allgemeinen und der Haut im besonderen bedingten Polymorphie des klinischen Bildes entsprechend auch die Malignität der einzelnen Formen sich als ungleich erweist, ist verständlich.

Während nun die kolliquierenden Formen große Tendenz zur Spontanheilung zeigen, mitunter selbst ohne Perforation sich rückbilden, Drüsenveränderungen lange Zeit fehlen können, der Lupus wohl ab und zu ausgedehnte Zerstörungen setzt, diese Veränderungen gewöhnlich aber nur schleichend erfolgen, ist die *primär ulceröse Form die maligne schlechthin.*

Für das Zustandekommen der ulcerösen Tuberkulose der Schleimhaut ergeben sich die *verschiedensten Entstehungsmöglichkeiten.* So kann eine *exogene Infektion eines Gesunden* von spezifischer Geschwürsbildung gefolgt sein, wie z. B. in dem bekannten Wiener Fall einer Wärterin, die sich durch den Stich mit einer in tuberkulöses Sputum gefallenen Nadel an der Zunge infizierte, welche Gefahr namentlich in den Großstädten heute mehr denn je besteht, wobei als Überträger die verschiedensten Gegenstände, wie infizierte Nahrungsmittel, Fingernägel, Fremdkörper, Gläser, Instrumente (Zahnzangen) usw. die Hauptrolle spielen.

Aber auch eine Autoinfektion durch bacillenführende Sekrete und Exkrete bei sonst Tuberkulösen, deren primäre Tuberkulose noch rückbildungsfähig ist, kann solche Geschwüre zur Folge haben, wobei diese Umstände weit häufiger vorkommen, als man lange Zeit glauben mochte. Scheint doch, wie *Cornet* im Tierversuch durch bloßes Aufstreichen zeigen konnte, nicht einmal die gesunde und unverletzte Mundschleimhaut einen absoluten Schutz gegen das Eindringen von Tuberkelbacillen zu gewähren, so daß man das Suchen nach einer Erklärung der angesichts der zahllosen das Epithel schädigenden Momente doch immerhin relativen Seltenheit des Zustandekommens einer Infektion durch den Hinweis auf die Einhüllung in Speichel, die rasche Wegschwemmung, die Phagocytose, die Bedeutung der Saprophyten und nicht zuletzt die entwicklungshemmende Eigenschaft des Mundspeichels, besonders des Parotisspeichels berechtigt finden muß. Daß unter solchen Verhältnissen Erkrankungen der Schleimhaut, unter ihnen ganz besonders die mit einer Läsion der schützenden Epitheldecke einhergehenden, die von Haus aus geringe Disposition zum Haftenbleiben des Tuberkelbacillus steigern werden, ist selbstverständlich. Erklärt wird dadurch die Umwandlung luetischer Efflorescenzen. *Doutrelepont* demonstrierte bereits 1886 eine durch Sputuminfektion sekundär veränderte luetische Plaque der Zunge. *Cameron* sah in kurzer Zeit zwei fast gleiche tuberkulöse Ulcera der Zunge bei Phthisikern auf Grund eines ursprünglichen Deku-



bitalgeschwüres zwischen Zungenspitze und Ansatz des Frenulums sich entwickeln. Hierher gehören die nicht seltenen Infektionen des Wundbettes nach Zahnextraktionen (*Doutrelepont*, *Lenzmann*, *Ehrhardt*, *Réthi* und andere), wie die Infektionen durch Bacillendepots in kariösen Zähnen, wo sich neben anderen Bakterien eben auch Tuberkelbacillen festsetzen und infolge ihrer großen Resistenz ihre Vitalität lange Zeit erhalten können (*v. Jaruntowsky*, *Starck*, *Hanszel* und andere).

Die *hämatogene Entstehungsmöglichkeit* tuberkulöser Schleimhautulcerationen soll hier nur erwähnt werden. In Erwägung der Tatsache, daß disseminierte kleinpapulöse, pustulöse und purpuraähnliche Hauterscheinungen mit positivem Bacillenbefund hämatogenen Ursprunges im Verlaufe allgemeiner Miliartuberkulosen beobachtet worden sind (*Heller* und *P. Meyer*, *Leichtenstern*, *Pelagatti*, *Gaucher* und *Druelle*, *Rendsburg*, *Jadassohn*, *Leiner* und *Spieler* und andere), kann das hämatogene Zustandekommen zwar nicht in Abrede gestellt werden, doch kommt dieser Infektionsmodus angesichts des Umstandes, daß Schleimhautmetastasen nur in den seltensten Fällen isoliert vorkommen werden, und die gleichzeitige Infektion einer Reihe anderer Organe die Prognose gewöhnlich a priori infaust gestalten wird, für praktische Zwecke am wenigsten in Frage. Klinisch freilich werden wir auch mit den isolierten Ulcerationen hämatogenen Ursprunges zu rechnen haben, da es kaum je gelingen wird, diese ihre Herkunft in vivo zu erkennen, außer der Kranke bietet die Erscheinung einer allgemeinen Miliartuberkulose.

Auch der recht seltenen *Entstehungsweise durch Übergreifen von benachbarten Organen* sei nur kurz gedacht. *Koschiers* Fall — neben blaßrötlichen weichen Tumoren vorn am Septum nasi stellenweise tiefe Exulcerationen des stark verdickten Septums und der verdickten beiden unteren Nasenmuscheln, wobei die Obduktion der, nebenbei bemerkt, an Meningitis tbc. gestorbenen Frau, als Quelle der Schleimhauttuberkulose das knöcherne, bzw. knorpelige Gerüst der Nase ergab — zeigt jedenfalls, daß gelegentlich einmal auch eine sekundäre, und zwar per contiguitatem entstandene, tuberkulöse Ulceration der Schleimhaut für den primären und evtl. einzigen Herd gehalten werden kann; namentlich dann, wenn der Einbruch nicht direkt in die Schleimhaut erfolgt, sondern indirekt, etwa in einen Drüsenausführungsgang, z. B. der Glandula Bartholini, durch den dann die weitere Infizierung der Schleimhaut, also in diesem Falle des Vestibulums, im Sinne einer miliaren ulcerösen Tuberkulose in die Wege geleitet wird. Das Fehlen der Perforationsöffnung kann hier eben den in der Umgebung sich primär abspielenden spezifischen Destruktionsprozeß übersehen lassen.

Bei der *bekannten Malignität* der ulcerösen Tuberkulose der Schleimhaut, die klinisch in der Neigung zur miliaren Aussaat und zur raschen Progredienz des Prozesses, also in dem Fehlen jeder Tendenz zur nar-



bigen Ausheilung zum Ausdruck kommt — ein Umstand, auf dessen differential diagnostische Bedeutung namentlich gegenüber den lupösen Ulcerationen des Larynx schon 1882 *Chiari* und *Riehl* hingewiesen haben —, ist die *rasche Diagnose oft eine Lebensfrage* für den Patienten.

Leider stehen aber der *klinischen Diagnose*, bei der Verschiedenartigkeit des Infektionsweges und des Terrains erklärlich, *nicht selten unüberwindliche Hindernisse im Wege*. Nicht immer haben die Ulcera charakteristische Merkmale: Bei oberflächlicher Lage, mäßiger Infiltration und oft enormer Druckschmerzhaftigkeit unterminierte oder steil abfallende, buchtige, wie angenagte Ränder und weichen, leicht blutenden, bald belegten und dünnflüssigen Eiter sezernierenden, bald granulierenden Grund, mit den durchscheinenden oder gelblichweißen miliaren Knötchen, durch deren Zerfall und Konfluenz, wie bereits *Riehl* seinerzeit hervorhob, alle Vergrößerungen und Nachschübe in der Umgebung zustande kommen. Diese klassische Form der ulcerösen Tbc. ist so typisch, daß die Klinik allein schon die Diagnose fast sicher zu stellen erlaubt. Größere Vorsicht wird nur am Genitale des Weibes am Platze sein, wo das Ulcus vulvae acutum Lipschütz, von *Finger* und *Scherber* bezeichnenderweise pseudotuberkulöses Geschwür genannt, unter Umständen zur Verwechslung Veranlassung geben kann. Leichtes Fieber ist dabei meist vorhanden. Doch läßt sich der grampositive Bacillus crassus in den Ulcerationen wie im Gewebe des akut verlaufenden Prozesses gewöhnlich leicht nachweisen.

Die nicht seltene Perforation des Septum nasi cartilagineum im Verlaufe primär ulceröser Septumtuberkulose ist bekannt. Schwieriger zu beurteilen sind schon die Fälle, in denen die uns von der tertiären Lues her geläufige Neigung zur Knochenzerstörung das gewohnte Bild verändert und beherrscht. So in *Nobls* Fall, in dem sich neben ausgedehnten Ulcerationen des harten Gaumens eine Perforation des Knochens vorfand. *Matzenauers* lange Zeit als Lues behandelte Gaumenperforation war überdies noch durch seit der Kindheit bestehende Taubheit kompliziert, wobei allerdings übersehen wurde, daß hier keine Labyrintherkrankung, sondern eine chronische suppurative Otitis media zugrunde lag. Hier hätte die genaue Betrachtung der Umgebung mit den typischen miliaren Knötchen und Ulcerationen die Fehldiagnose vielleicht noch vermeiden lassen.

Oft aber sind die Geschwüre völlig atypisch, machen ganz den Eindruck banaler Prozesse, lassen hin und wieder an Rotz oder eine Mykose denken, oder sie werden, wenn intensiver infiltriert und schmerzlos, bei höckeriger Oberfläche für Epitheliome, bei glatter Geschwürsfläche für Sklerosen gehalten, wenn sie nicht als sekundäre oder tertiärluetische Erscheinungen imponieren. Chancriforme Ulcera sahen z. B. *Pautrier* und *Fernet*, *Miyahara* und andere an der Oberlippe, *Jadassohn* an der



Zunge. Epitheliomähnliche *Adam* im Mundwinkel, *Jadassohn* und *Miyahara* an der Unterlippe, *Malécot* am Orificium urethrae. *Nobl* konnte eine als Bläschen beginnende Form an der Unterlippe beobachten, — bei negativem Bacillenbefund — aus dem sich im Verlaufe von Monaten ein bohnengroßes Geschwür mit miliaren Knötchen am Rande entwickelte. In anderen Fällen täuschten die im Anschlusse an eine Circumcision auftretenden, mit vereiternden Bubonen in inguine einhergehenden Ulcera im Sulcus coronarius weiche Schanker vor. Als plaqueuse Affektion imponierte die Tuberkulose zunächst der Gaumenbögen und Tonsillen in *Harttungs* Fall. Daß sich die ulceröse Tbc. unter Umständen hinter einer Lymphadenitis, z. B. inguinalis, wird verbergen können, zeigt *F. Schenks* $4^1/_2$jähriges Mädchen, bei dem die nähere Untersuchung des Vestibulums vaginae den primären Herd feststellen ließ. In der Nase sind spezifische Granulationswucherungen und polypenähnliche, wie fibromatöse Tumoren nicht selten (*König*, *Riedel*, *Kikuzi*, *Schäffer*, *Michelson*, *Hajek*, *Juffinger*, *Hahn* und andere). Über einen einschlägigen Tumor der Nase, der sich bei der Operation geradezu wie ein Fibrom aus seiner Kapsel ausschälen ließ, berichtete seinerzeit *Riedel*. Da die genannten Tumoren am häufigsten im vorderen Teil des Septum cartilagineum, ganz vorn gegen die Nasenöffnung hin zu finden sind, interessieren sie auch den Dermatologen. Ein- oder beiderseitig meist breitbasig aufsitzend, mehr oder minder scharf abgegrenzt, von blaßrötlicher Narbe, weicher oder derber Konsistenz, leicht blutend, mit glatter, manchmal drusiger Oberfläche, zeigen sie nur geringe Tendenz zum Zerfall. Auch in der Mundhöhle kommen spezifische Granulome nicht selten vor, gewöhnlich nach Verletzungen, z. B. Zahnextraktionen. *Tappeiner* beschrieb, nachdem eine ähnliche Form vor ihm *Mikulicz* und *Hertz* gesehen hatten, eine besondere Form der Zahnfleischtuberkulose, die zu Beginn, solange das Epithel noch vorhanden ist, infolge der wulstartigen Schwellung der Gingiva mit einer essentiellen Hypertrophie der Gingiva verwechselt werden kann. „Dabei wird das Zahnfleisch aufgelockert, das Epithel geht verloren, so daß das Bild einer erhabenen, leicht blutenden granulierenden Fläche vorliegt, die von dem Aussehen der gewöhnlichen tuberkulösen Geschwüre weit abweicht." Die submentalen, sublingualen, wie die regionären Halsdrüsen waren geschwellt, aber nicht erweicht. Schließlich zerfällt die Gingiva und bedecken sich die Granulationen infolge Sekundärinfektion mit Kokken mit einem eitrigen Belag.

Aber mit diesen an sich schon so *vielgestaltigen Bildern* der ulcerösen Tuberkulose der Schleimhaut ist *die Klinik* der tuberkulösen Geschwüre noch lange nicht *erschöpft*. So kommen unter anderem noch die nicht seltenen sekundären Ulcerationen hinzu, wie man sie an sonst wohlcharakterisierten Formen, z. B. beim Lupus vulgaris aus verschiedenen



Gründen gelegentlich auftreten sieht, wobei die Kennzeichen der betreffenden Form völlig verschwinden können, so daß einfach mehr oder weniger charakteristische tuberkulöse Geschwüre vorliegen.

Als weitere *Belege für die Schwierigkeiten*, die sich *beim Versuch einer exakten Diagnose solcher Ulcerationen der Schleimhaut* nicht selten ergeben, einer Form, deren Infektionsweg so mannigfach sein und deren klinisches Bild so außerordentlich verschiedenartig sich gestalten kann, scheinen uns nachstehende Beobachtungen an unserer Klinik nicht uninteressant und mitteilenswert. Sie bilden gleichzeitig eine Bereicherung und Erweiterung der bisherigen Beobachtungen. Wohl konnten die klinischen Bilder aus äußeren Gründen meist nur mit Schlagworten skizziert werden, doch genügen diese vollständig, da es sich nicht darum handelt, möglichst lückenlose Beschreibungen seltenerer, komplizierter Krankheitsbilder zu geben, wobei unsere Fälle ihrer Einfachheit wegen einer solchen überhaupt nicht bedürfen, sondern darum, *die Aussichten und den Wert eines Versuches des direkten Bacillennachweises im Schnitt in solchen Fällen* zu untersuchen und zu demonstrieren.

I. J. F. Ein 3 Monate vor der Aufnahme wegen Apicitis mit Tuberkulin behandelter 40jähriger Mann, bei dem die während der Kur auf der Zunge aufgetretenen Geschwüre unter der spezifischen Weiterbehandlung (Tuberkulinkur) wieder zuheilten, während die bald darauf aufgetretene Ulceration bis heute fortbesteht. Klinisch als strich- oder rißförmige Ulceration imponierend, mit elevierten, lividroten Rändern und unregelmäßiger Basis, ohne sichtbare miliare Knötchen in Grund, Umrandung und Umgebung und ohne regionäre Drüsenschwellung, ergab die histologische Untersuchung (Prot.-Nr. 1576) folgenden Befund:

Mikroskopisch zeigt sich die Excision mit Ausnahme einer Stelle überall mit Epithel überzogen. Die des Epithels beraubte Stelle weist einen geringen Fibrinbelag auf, unterhalb desselben im Bindegewebe ein kleines Knötchen, zentral verkäst, an den Randpartien Epitheloidzellen und vereinzelt Riesenzellen der *Langhans*schen Form. Sonst findet sich überall unterhalb des Epithels eine unspezifische Entzündung mit Ausnahme einer einzigen Stelle, die ebenfalls ein aus Epitheloid- und Riesenzellen bestehendes Knötchen erkennen läßt. *Tuberkelbacillenbefund im Schnitt: positiv.*

II. R. K. Ein 38jähriger Phthisiker, auf dessen Oberlippeninnenseite vor ca. $1^1/_2$ Jahren ein Knötchen auftrat, das Pat. wegkratzte. Seither allmähliches Wachsen. Graues Pflaster lokal und Jodkali intern ohne Erfolg. Bei der Aufnahme findet sich auf der Schleimhaut der in toto verdickten, rechten Oberlippenhälfte ein kronenstückgroßer, mit einer Borke bedeckter, oberflächlicher, schmerzloser Substanzverlust mit zentraler Depression. Submaxillar rechts zwei kleinpflaumengroße, indolente Drüsen. Temperatur normal. WaR.: geringe Spur Hemmung. Spirochätenbefund negativ.

Histologischer Befund (Prot.-Nr. 1633): An der einen Seite ist die Excision mit einem lückenlosen Epithelüberzug bedeckt. An einer Randpartie des Schnittes, offenbar derjenigen, welche dem Geschwürsgrund benachbart war, in der Tunica propria, in der Submucosa und ganz vereinzelt zwischen den Muskelbündeln Knötchenbildung, wobei die größeren durch Konfluenz von kleineren Knötchen entstanden sind. Vorwiegend sind es epitheloide Zellen, aus denen sich die Herde



zusammensetzen, dann aber sehr reichlich Riesenzellen und nur spärliche Lymphocyten an den Randpartien.

Tuberkelbacillenbefund im Schnitt: positiv.

III. F. N. Ein 45jähriger Mann mit einem seit 8 Wochen bestehenden, seit 3 Wochen oberflächlich exulcerierten Knötchen im rechten Mundwinkel. Auf der Schleimhautseite des rechten Mundwinkels ist bei der Aufnahme ein linsengroßes, seichtes Geschwür mit aufgeworfenen, etwas unterminierten Rändern und graubelegtem Grund vorhanden. Hinter dem linken Mundwinkel ein ähnliches Geschwür mit zerklüfteten Rändern. Keine miliaren Knötchen im Bereiche des Geschwürs und der Umgebung. WaR.: negativ.

Histologischer Befund (Prot.-Nr. 1990): Die annähernd dreieckige Excision, welche aus den Randpartien des Ulcus keilförmig durchgeführt wurde, zeigt oberflächlich einen lückenlosen Epithelüberzug. An der einen Längsseite des Dreieckes normale Verhältnisse, an der anderen aber weitgehende pathologische Veränderungen. Unterhalb des Epithels beginnend und durch alle Schichten der Tunica propria und Submucosa sich fortsetzend, findet sich Knötchen neben Knötchen, vorwiegend aus Epitheloid- und Riesenzellen bestehend. Gegen die Randpartien zu tritt zentrale Verkäsung, in der noch eingestreute Kerntrümmer sich finden, auf, während die oberste Schicht aus Zelldetritus und einem Fibrinbelag gebildet erscheint.

Tuberkelbacillenbefund im Schnitt: positiv.

IV. E. W. Ein 66jähriger Pat., der seit ca. 5 Monaten an einer mit starker Salivation einhergehenden Schwellung der ganzen Zunge litt, auf der allmählich druckempfindliche Geschwüre auftraten.

Status präs.: Zunge in toto stark verdickt, verbreitert, derb infiltriert. Die Oberfläche eitrig belegt, mit kleinsten, gelblichen Knötchen dicht besetzt. Am linken Zungenrande ein hellerstückgroßes, eitrig belegtes Geschwür mit derbem, unregelmäßigen Rand. Kieferwinkel und Submaxillardrüsen vergrößert. Temperatur normal. WaR.: negativ. Pirquet: negativ.

Histologischer Befund (Prot.-Nr. 3013, 3014, 3016): Die ausgeprägtesten Veränderungen zeigt die 3. Excision, aus der man den allmählichen Übergang der epithelbedeckten Partie in das Geschwür entnehmen kann. Unterhalb des Epithels Auftreten von Knoten aus Epitheloid- und Riesenzellen, die sich auch in die tieferen Schichten des Geschwürs verfolgen lassen, während in den oberflächlicheren Schichten ein starker Kernzerfall auftritt und ein charakteristischer Aufbau fehlt. In den beiden übrigen Excisionen, die offenbar nicht das Geschwür selbst, sondern nur die Umgebung enthalten, findet sich die knotenförmige Struktur vorwiegend in der Tunica propria.

Tuberkelbacillenbefund im Schnitt: positiv.

V. J. H. Ein 23jähriger Pat. Vor einigen Jahren linksseitige Apicitis, die angeblich vollkommen ausheilte. Seit einem Jahre eine kaum druckempfindliche Ulceration an der Schleimhaut des rechten Mundwinkels in Form eines flachen, linsengroßen Geschwüres mit nicht elevierten, nicht unterminierten Rändern und belegtem Grunde. Indolente, ca. bohnengroße Kieferwinkeldrüsen links. *WaR. positiv.* Spirochäten negativ. Pirquet negativ. Luetin negativ. Temperatur normal. Alttuberkulin bis 1 mg subcutan ohne jede Lokal-, Herd- oder Allgemeinreaktion.

Histologischer Befund (Prot.-Nr. 3335): Von Epithel bekleidet, das manchmal ziemlich weit nach abwärts sich erstreckt und verzweigt erscheint (teilweiser Schrägschnitt), finden sich bis in die Submucosa und stellenweise auch zwischen die Muscularis hinein kleinere und größere aus Epitheloidzellen aufgebaute Knötchen, die besonders in der Tiefe von einer Art bindegewebigen Kapsel sich um-

schlossen zeigen. Sie enthalten außerordentlich große, typische *Langhans*sche Riesenzellen. *Tuberkelbacillenbefund im Schnitt: positiv.*

VI. J. K. Ein 38jähriger, an beiderseitiger Apicitis — aber ohne Auswurf — leidender Mann, der über eine seit Monaten bestehende Schwellung der Unterlippe, verbunden mit Schmerzen beim Genuß heißer Speisen klagt. Befund: Diffuse, ziemlich derbe Infiltration der linken Unterlippe mit fast bis haselnußgroßen Vorwölbungen der samtartig veränderten Schleimhaut, denen derbe, nicht druckempfindliche Knoten zugrunde liegen. Diese Veränderungen erstrecken sich links, dem Verlaufe der Zähne folgend, bis gegen die Molaren. Hinter dem linken Mundwinkel ein ca. linsengroßes, tiefes Geschwür mit teilweise steil abfallenden, unregelmäßigen Rändern und eitrig belegtem Grunde. WaR. negativ. Pirquet negativ. Auf Alttuberkulin 0,01 mg subcutan Temperatur 37,3, keine Lokal- oder Herdreaktion.

Histologischer Befund (Prot.-Nr. 3399, 3408): Zwischen den Bindegewebsbündeln der Tunica propria findet sich ein aus Rundzellen und Plasmazellen bestehendes Infiltrat und an wenigen Stellen radiär gestellte Epitheloidzellen von knötchenförmigem Aufbau, große Riesenzellen einschließend. *Tuberkelbacillenbefund im Schnitt: positiv.*

VII. K. F. Ein 45jähriger Mann, Husten seit längerer Zeit. Seit 3 Monaten wegen einer hartnäckigen Spirillenstomatitis mit massenhaft Bac. refringentes und fusiformen Elementen in Behandlung. Auf Chromsäurepinselung, Radiumemanationsspülungen und Salvarsan lokal zwar fast vollständiger Rückgang der Erscheinungen, aber bald nach Aussetzen der Therapie neuerliche Verschlimmerung. Die Gingiva ist jetzt stark aufgelockert, lividrot, blutet leicht, die Zähne sind locker. Im Ausstrich auffallenderweise fast keine Spirillen und nur wenige fusiforme Mikroben. Schon nach einigen Tagen trotz Therapie Auftreten rasch zerfallender und konfluierender, tiefer Ulcerationen mit schmierig belegtem Grunde und unregelmäßigen Rändern. Foetor ex ore. Pat. fiebert über 38. Schwellung der regionären Drüsen. Einige Tage später entwickeln sich flache Ulcera auch an der Begrenzung der Gingiva zur Unterlippenschleimhaut. WaR. negativ. Pirquet negativ. *Im Sputum zahlreiche Kochsche Stäbchen.* Rapider Verfall. Nach 5 Wochen Exitus.

1. Probeexcision gleich nach Auftreten der Geschwüre: unspezifische Entzündung. *Tuberkelbacillenbefund im Schnitt: positiv.* Zweite Excision aus der Gingiva einige Tage später. Dritte Excision post mortem. Histologischer Befund (Prot.-Nr. 3411, 3448). An einer Stelle des Schnittes Reste des epithelialen Überzuges in Form vielfach miteinander zusammenhängender Zapfen (Schrägschnitt). Unterhalb des Epithels und auch an der Randpartie Knötchen, teils rund, teils mehr oval, aus Epitheloidzellen sich aufbauend und Riesenzellen vom *Langhans*schen Typus enthaltend.

VIII. F. S. Ein ambulanter, 35jähriger Mann mit einem seit Wochen bestehenden, schmerzlosen, fast linsengroßen, flachen Geschwür mit eitrig belegtem Grund und scharf absetzenden, nicht unterminierten, nicht angenagten, im Niveau der Umgebung liegenden Rändern. WaR. negativ.

Histologischer Befund (Prot.-Nr. 3526): Ziemlich seichte Excision. Mit Ausnahme einer kleinen, in das Geschwür übergehenden Stelle von Epithel überzogen. Unterhalb des Epithelüberzuges reichlich Knötchen aus epitheloiden Zellen mit wenigen, randständigen Lymphocyten. Eingestreute Riesenzellen. In den zentralen Partien an manchen Stellen bereits auftretende Verkäsung. *Tuberkelbacillenbefund im Schnitt: positiv.*

Nur 5 unserer 8 Fälle (1, 2, 5, 6, 7) von ulceröser Schleimhauttuberkulose hatten Erscheinungen von seiten der Lunge, in 3 Fällen (3, 4, 8)



bestanden keinerlei Symptome einer sonstigen Tuberkulose. Den Weiterverlauf konnten wir in 4 Fällen verfolgen. Davon gehörten 3 (2, 5, 7) zur 1. Gruppe, Fall 4 zur 2. Gruppe. Alle aber führten binnen einem Jahre ad exitum, ein Beweis der Malignität der Tuberkulose in solchen Fällen.

Die Betrachtung solcher und ähnlicher aus der Literatur zusammengestellten Fälle zeigt jedenfalls, daß *die Klinik vollkommen versagen kann*, daß also *die Diagnose in* Erwägung der Fülle atypischer Bilder bei der Tuberkulose *mitunter nur vermutungsweise zu stellen ist*.

Die WaR. und das *Tuberkulin*, dies kann nicht genug betont werden, vermögen zur Klärung der in ihrer Stellung zweifelhaften Ulcerationen nur in beschränktem Maße beizutragen. Denn einerseits läßt sich eine positive Tuberkulinlokalreaktion als Diagnosticum vom 5. Lebensjahre an, angesichts des Umstandes, daß von nun ab auch die inaktive, ausgeheilte Form sehr häufig ist, nurmehr mit der größten Vorsicht verwerten, andererseits sind Fälle mit unspezifischen Herdreaktionen auf parenterale Einverleibung artfremder Eiweißkörper von anderen Autoren mitgeteilt worden. So wurden unspezifische Herdreaktionen erst vor kurzem durch *Leiner* bei einer Pityriasis rosea auf Milch gesehen. In der Praxis freilich werden solche Fälle wegen ihrer, wie es scheint, relativen Seltenheit, keine besondere Rolle spielen. Um so wichtiger sind in diagnostischer Hinsicht jene nicht seltenen Fälle, in denen Tuberkulin und WaR. trotz Bestehens eines aktiven Prozesses versagen. So war in 4 unserer Fälle (4—7) die Hautreaktion nach *Pirquet* negativ. Fall 6 aber hatte auf 0,01 mg ATK subcutan ohne Lokal- oder Herdreaktion einen mäßigen Temperaturanstieg auf 37,3, eine Reaktion, die möglicherweise auf eine Aktivierung der Lungenspitzenherde zurückzuführen ist. Dieser Fall scheint uns deshalb beachtenswert, weil er wieder zeigt, daß eine relative Anergie der Haut noch lange nicht Reaktionslosigkeit innerer Herde verbürgen muß. Es ist durchaus nicht ausgeschlossen, daß mit höheren Dosen von ATK, wie sie in der Dermatologie zur Erzielung von (beim Erwachsenen nur bedingt verwertbaren) Lokalreaktionen nicht selten Verwendung finden, auch unser Patient eine positive Lokalreaktion gezeigt hätte. Sicher aber wäre dieses bescheidene, den tuberkulösen Charakter eines fraglichen Prozesses absolut nicht beweisende Resultat nur mit einer Gefährdung des Kranken durch evtl. Provokation einer miliaren Aussaat zu erkaufen gewesen. Ebensowenig spricht natürlich eine positive WaR. gegen die tuberkulöse Natur einer Ulceration. Daß in unserem Fall 5 mit positiver WaR. nebenbei noch eine Lues bestand, ist ja immerhin möglich. Jedenfalls lag nach dem histologischen Befund keine Umwandlung luetischer Efflorescenzen in tuberkulöse vor.

Von den anderen differentialdiagnostischen biologischen Methoden kommt nur noch dem *Luetin* eine für den Praktiker freilich vorläufig



mehr theoretische Bedeutung zu, insofern, als positive Ausschläge mit Rötung und Schwellung der Umgebung, eventuell noch mit einer Herdreaktion, wenn sie mit einer deutlichen Heilungstendenz einhergehen oder eine negative WaR. in die positive Phase umgeschlagen hat, einen gummösen Prozeß werden erkennen lassen. Andererseits wird man, nicht zuletzt auf Grund unserer Erfahrungen mit dem Tuberkulin, die Möglichkeit offen lassen müssen, daß gegebenenfalls, trotz negativer Luetinreaktion eine tertiäre Lues vorliegt, wie auch, daß eine Lokal- und Herdreaktion auch bei nichtluetischen Prozessen unter Umständen wird vorkommen können.

Das *Sporotrichin* als diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung gewisser mykotischer Ulcerationen der Schleimhaut sei nur genannt, da es wohl schwer fallen dürfte, im gegebenen Falle ein wirksames Präparat zur Hand zur haben und die Cutireaktion, was Einfachheit und Sicherheit der Methode des Nachweises betrifft, dem Kulturverfahren nachstehen soll.

Doch WaR., Luetin, Sporotrichin, Mallein und dgl. werden wohl unter Umständen zur Erkennung gewisser nicht tuberkulöser Erkrankungen beitragen und so die Tuberkulose ausschließen lassen, für die Diagnose atypischer Manifestationen der Tuberkulose der Schleimhaut wird aber damit nicht viel gewonnen werden.

Vor dem Versuch einer in Fällen zweifelhafter Ulcerationen so beliebten *Therapia ex juvantibus* als letztes Mittel vor der Vornahme einer Probeexcision kann nur gewarnt werden. Es ist eine Tatsache, daß sich der Zustand vieler Kranken, mag es sich nun um eine Tuberkulose innerer Organe oder der Haut oder Schleimhaut handeln, unter dem Einflusse des Quecksilbers mitunter geradezu rapid verschlimmert. Andererseits liegen Beobachtungen vor, daß unter einer kombinierten Jod-Quecksilberkur tuberkulöse Geschwüre zur Ausheilung kamen, wie z. B. in *K. Grünbergs* Fall, einen Patienten mit schwerer Tuberkulose des Gaumens, Pharynx und Larynx betreffend (Tierversuch positiv); seltene Ausnahmen, von denen sich überdies nie sagen läßt, welches der beiden Präparate wirksam war, bzw. ob nicht die geänderten günstigen Lebensbedingungen an sich schon die gleiche Wirkung gehabt hätten. Bekannt ist auch, daß manche Lues jeder Therapie lange trotzt. Vom Salvarsan wieder berichteten bereits 1911 *K. Herxheimer* und *K. Altmann* über Herdreaktionen bei Tuberkulose, so daß weitere Beobachtungen über seine mitunter rasche Wirkung bei Erkrankungen, die mit der Lues sicher nichts zu tun haben, wie beim Sarcoid Boeck oder dem Lupus pernio — die Stellung des Sarcoid Darier zur Lues steht noch zur Diskussion — nicht überraschen.

Bezüglich der *Histologie* herrscht nun heute lange nicht mehr die Meinung, daß das Vorhandensein einer einzigen Riesenzelle die Tuber-



kulose beweist. Denn der auf *Virchow* und *Baumgarten* zurückgehende Kampf um den anatomischen Begriff der Tuberkulose war in dem Augenblick erledigt, als man auch in uncharakteristischen histologischen Veränderungen Manifestationen der Tuberkulose zu sehen gelernt hatte. Das mikroskopische Bild genügt nur mehr teilweise, da einerseits bei den atypischen Ulcerationen wie bei der miliaren ulcerösen Tuberkulose akut entzündliche Erscheinungen überwiegen und Riesenzellen und selbst epitheloide Zellen fehlen können (*Jadassohn*, *Vallas*, *Lukasiewicz*, *Milbradt*, *Rendsburg*, *Darier* und andere), andererseits eine Reihe anderer Prozesse, sogar luetische Primäraffekte (*Hutchinson*), mit tuberkuloseähnlichen Bildungen, und die differentialdiagnostisch besonders wichtige Lues auch mit einer tuberkuloiden Struktur (*Kyrle* u. a.), ja mit zentraler Nekrose (*Pepmüller*, *Lewald*), mitunter selbst ohne jeglich nachweisbare Gefäßveränderung (*Mucha*) einhergehen können.

So bleibt als letzte, allerdings *entscheidende Untersuchung* nur mehr der *Versuch einer ätiologischen Diagnose* durch das *Kulturverfahren*, den *Tierversuch* oder den mikroskopischen *Bacillennachweis*. Der erste Weg ist bei ulcerösen Prozessen von vornherein schon außerordentlich schwierig, der zweite langdauernd und angesichts der Notwendigkeit stets mehrfacher Tierimpfungen und der Möglichkeit zu frühen Eingehens der Tiere kostspielig, beide aber sind aus äußeren Gründen nicht immer gangbar, noch lassen sie, wenn negativ, die Tuberkulose ausschließen. Bezüglich der Aussichten des *dritten Weges* nun, also des Versuches, die Bacillen im Gewebsschnitte nachzuweisen, gehen *die Ansichten der einzelnen Untersucher allerdings auseinander*. Daß der Bacillennachweis in den Fällen der klinisch gut charakterisierten *Tuberculosis ulcerosa miliaris cutis et mucosae* gewöhnlich leicht gelingt, darin stimmen wohl alle Untersucher überein, die die Sonderstellung der primär mit Ulceration einhergehenden Tuberkulose anerkannt haben. Nur decken sich begreiflicherweise die Angaben über das Verhältnis des Bacillenreichtums im Ausstrich zu dem im Schnitt nicht ganz. Während z. B. *Jadassohn* die Bacillen im Hautschnitt gewöhnlich sofort fand, im Ausstrich dagegen nicht oder erst nach langem Suchen, waren sie in *Jesioneks* Fällen im Ausstrich reichlicher als im Schnitt vorhanden. Alter des Patienten und Lokalisation scheinen dabei keine besondere Rolle zu spielen. *Auch in unseren Fällen typischer ulceröser Schleimhauttuberkulose gelang der Nachweis im Schnitt sofort*. Wir werden sonach in der Beurteilung negativer Fälle nie vorsichtig genug sein können. Dazu kommt, daß nicht alle Autoren die Abtrennung der primär ulcerösen Tuberkulose von sekundär ulcerierenden Prozessen, z. B. vom exulcerierten Lupus anerkannt haben. Daß aber der Bacillennachweis beim vulgären Lupus schwerer zu erbringen ist, ist bekannt. Er ist in der Haut im allgemeinen um so schwieriger zu erheben, je mehr die reaktive Gewebsproduktion



über den Zerfall überwiegt; mit anderen Worten, je mehr sich die betreffende Form vom Bilde der akuten ulcerösen Miliartuberkulose entfernt. Es wäre daher auch falsch, wollte man die in dem einen und anderen Fall erhobenen Bacillenbefunde verallgemeinern.

In unseren *atypischen Fällen*, die als mehr oder weniger uncharakteristische Geschwüre, als flaches uncharakteristisches Geschwür mit positiver WaR., als diffuses Infiltrat, als rißförmiges Geschwür der Zunge, als chancriformes Infiltrat, als diffuse Glossitis mit Exulceration der gesamten Oberfläche und als foudroyante, ulceröse Stomatitis imponierten, *gelang der Bacillennachweis durchwegs leicht*, und zwar in sämtlichen Gewebsstückchen, fast in jedem 2. bis 5. Schnitt schon mittels der alten *Ziel-Neelsen*schen Methode.

Hajek, um nur noch ein Beispiel für die Wichtigkeit des Bacillennachweises zu bringen, der noch 1890 bloß 27 Fälle von Tuberkulose der Nasenschleimhaut aus der Literatur zusammenzustellen vermochte, publizierte damals zwei zufällige Befunde: Fälle, in denen die Diagnose erst durch den positiven Bacillenbefund gesichert werden konnte. Die Diagnosenstellung war hier das Resultat einer *systematischen Untersuchung aller zweifelhaften Fälle auf Tuberkelbacillen.* In unseren Fällen fanden sich *die Tuberkelbacillen zum Teil in spezifisch verändertem Gewebe, in Riesenzellen eingeschlossen und zwischen Epitheloidzellen, z. T. aber auch in unspezifischen Strukturen.* Besonders hervorheben möchten wir den Fall 5 wegen der positiven WaR. und den Fall 7; letzteren deshalb, weil die erste Probeexcision bloß das Vorhandensein unspezifischer Entzündung feststellen ließ, während die bakteriologische Untersuchung eines Schnittes bereits ein positives Resultat ergab. Die *Wichtigkeit der Methode des Bacillennachweises im Schnitt speziell für die Diagnose der ulcerösen Tuberkulose, und zwar auch der klinisch atypischen Fälle,* konnte an der Hand unserer 8 Fälle *aufs neue bewiesen werden.* Die Skepsis mancher Autoren dieser Methode gegenüber ist demnach absolut nicht angebracht; denn so viel steht nach dem Gesagten fest, daß der direkte Nachweis im Schnitt — nicht selten der einzige Weg, rasch überhaupt zu einer Diagnose zu gelangen — als *Idealmethode in jedem zweifelhaften Falle versucht werden* muß. Er allein wird sehr oft eine Klärung in Fällen bringen, die sonst in diagnostischer Hinsicht lange unklar geblieben wären.

Literatur.

Adam, Ulcération tuberculeuse de la lévre simulant un épithélioma. Soc. de méd. de Nancy. 1. Sem. 1893. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **28.** 1894. — *Bizzozero*, Über Tuberkulose der Haut. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1873, Nr. 19. — *Cameron*, Tubercular ulcer of Tongue. Glasgow medico-chirurgical Society. Sitzg. v. 7. II. 1896. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **40.** 1897.



— *Chiari, H.*, Über den anatomischen Befund im Falle *A. Jarisch* von Tuberkulose der Haut nebst Bemerkungen über die Häufigkeit der tuberkulösen Ulceration der Haut überhaupt. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **11**. 1879. — *Chiari, H.*, Über tuberkulöse Geschwüre der Haut in einem Fall von chronischer Lungen- und Darmtuberkulose. Wien. med. Jahrb. 1877. — *Chiari, O.* und *G. Riehl*, Lupus vulgaris laryngis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Org. **14**. 1882. — *Cornet*, Die Tuberkulose. Wien 1907. — *Doutrelepont*, Über Haut- und Schleimhauttuberkulose. Dtsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 46. — *Ehrhardt*, Primäre Tuberkulose der Mundschleimhaut und des Unterkiefers nach Zahnextraktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 3. — *Flemming*, Canstatts Jahresber. 1850. — *Gaucher* und *Druelle*, Tbc. cut. pap. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903. — *Griffini*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1874; zitiert *Kaposi*, Über Miliartuberkulose der Haut und der angrenzenden Schleimhaut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **43**. 1898. — *Hahn, F.*, Über Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Dtsch. med. Wochenschr. 1890, Nr. 23. — *Hajek*, Die Tuberkulose der Nasenschleimhaut. Intern. klin. Rundschau 1889. — *Harttung*, Tuberkulose der Gaumenbögen und Tonsillen. Breslauer d. Ver. 17. X. 1908. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **95**. 1909. — *Heller*, Mischinfektion bei Miliartuberkulose. Naturf.-Versamml. Heidelberg 1889. — *Hertz*, Über Tuberkulose des Zahnfleisches. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. **41**. 1907. — *Hutchinson*, A clinical lecture on tbc. connection between tuberculosis and syph. Medical Press. 8. VIII. 1906; zitiert *Zieler*, Hauttuberkulose. — *Jarisch*, Ein Fall von Tuberkulose der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **11**. 1879. — *Jadassohn*, Die Tuberkulose der Haut. Handb. d. Hautkrankh., herausgeg. v. *Mraček*, **4**, 1. 1907. — *Jaruntowski*, Zur Ätiologie der tuberkulösen Affektionen der Mundhöhle. Münch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 13. — *Juffinger*, Ein Fall von tuberkulösem Tumor der Nasenschleimhaut. Wien. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 13. — *Kikuzi*, Mitt. a. d. *Bruns*schen Klinik **3**. 1888. — *König*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chirurg., 14. Kongr., 1885. — *Koschier*, Über Nasentuberkulose. Wien. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 36—42. — *Loewald*, Dermatol. Zeitschr. 1899. — *Leiner* u. *Spieler*, Über die bacilläre Ätiologie des papulo-nekrotischen Tuberkulids. Verhandl. d. 25. Versamml. d. Ges. f. Kinderheilk. Köln 1908. — *Leiner* und *Spieler*, Zur disseminierten Hauttuberkulose im Kindesalter. Verhandl. d. 26. Versamml. d. Ges. f. Kinderheilk. Salzburg 1909. — *Lenzmann*, Vereinig. westdeutscher Hals- und Ohrenärzte i. Köln. Sitzg. v. 17. IV. 1898. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 25. — *Leichtenstern-Wilms*, Akute Miliartuberkel der Haut bei allgemeiner akuter Miliartuberkulose. Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 1. — *Meyer, P.*, Metastatische Hauttuberkulose. Diss. Kiel 1889. — *Malécot*, Tuberkulose de la verge. Le Mercredi méd. **33**. 1893. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **29**. 1894. — *Matzenauer*, Verhandl. d. Wien. dermatol. Ges., Sitzg. v. 28. X. 1903. — *Michelson*, Über Nasensyphilis. Samml. klin. Vorträge v. *Volkmann*, Nr. 326. — *Milbradt*, Zungentuberkulose. Diss. Würzburg 1896. — *Mikulicz* und *Kümmel*, Die Krankheiten des Mundes. Jena 1912. — *Mikulicz* und *Michelson*, Atlas der Krankheiten der Mund- und Rachenhöhle. Berlin 1892. — *Miyahara*, Kasuistische und histologische Beiträge zur Kenntnis der Tuberkulose der Mundhöhle. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **111**. 1912. — *Mucha*, Zur Differentialdiagnose zwischen Lues und Tuberkulose bei ulcerösen Prozessen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **89**. 1908. — *Nobl*, Verhandl. d. Wien. dermatol. Ges., Sitzg. v. 13. I. 1904. — *Nobl*, Wien. med. Presse 1900, Nr. 3. — *Pautrier* und *Fernet*, Verhandl. der Société française de Dermatol. et de Syph., Sitzg. v. 7. XI. 1912. — *Pantlen*, Über Tuberkulose der äußeren Haut. Inaug.-Diss., Tübingen 1873. Ref. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. 1874. — *Pelagatti*, Miliartuberkulose, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle



1898. — *Peppmüller*, Syphilis und Tuberkulose. v. Graefes Arch. f. Ophthalmol. **49.** — *Ranvier* und *Cornil*, Manuel de histologie pathologique 1876; zitiert *Kaposi*, Über Miliartuberkulose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **43.** 1898. — *Rendsburg*, Sitzg. der Verein. niederrheinisch-westfälischer Kinderärzte in Düsseldorf am 1. II. 1903. Ref. Arch. f. Kinderheilk. **37.** 1904. — *Réthi* bei *Braun*, Isolierte Tuberkulose des Zahnfleisches und des Processus alveolaris. Wien. laryngol. Ges., Sitzg. v. 7. III. 1910. Monatsschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinol. **45.** 1911. — *Riedl*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. Chirurg., 14. Kongr. 1885. — *Riehl*, Zwei Fälle von Tuberkulose der Haut. Wien. med. Wochenschr. 1881, Nr. 44, 45. — *Schäffer* und *Nasse*, Tuberkulöse Geschwülste der Nase. Dtsch. med. Wochenschr. 1887. — *Starck*, Tuberkulöse Halsdrüsen im Zusammenhang mit kariösen Zähnen. Münch med. Wochenschr. 1896, Nr. 7. — *Schenk*, Tuberkulose des äußeren weiblichen Genitales. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. **17.** 1896. — *Tappeiner*, Über Zahnfleischtuberkulose. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **122.** 1913. — *Zieler*, Hauttuberkulose und Tuberkulide in *Jesioneks* Ergebnissen der Haut- und Geschlechtskrankh., 3. Jahrg 1914.



(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *G. Riehl*].)

Beitrag zur Differentialdiagnose der Lues der Nase und Umgebung.

Von

Dr. Herbert Fuhs,

Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 18. März 1922.)

Es gibt bekanntlich eine ganze Reihe von Syphiliden, die eine große Ähnlichkeit mit anderen Dermatosen haben, und die Nasenschleimhaut und ihre Umgebung (Wangen, Lippen usw.) sind mit Vorliebe Sitz dieser Formen. Diese Eigenschaft der Syphilide hat seit jeher die Differenzialdiagnose erschwert und darin ihren Ausdruck gefunden, daß die älteren Autoren die Syphilide gewöhnlich nach der Ähnlichkeit mit anderen Hautkrankheiten zu benennen pflegten wie Lichen syphiliticus, Acne syphilitica usw. Erwähnt seien nur z. B. die seborrhoischen Papeln im Bereiche der Nasolabialfalte (*Unna*, *Ehrmann*), das Syphilide acnéique du nez (*Horand*), sowie die tertiäre gummöse Hautlues dieser Lokalisation. Die rein klinische Unterscheidung jener Formen der Lues von ebenso angeordneten, ähnlichen Manifestationen wie Acne vulgaris und rosacea, Impetigo, seborrhoisches Ekzem, Psoriasis, Lupus erythematosus, Rhinosklerom, Lepra, Cancroiden u. a. m. ist in der Regel leicht zu treffen. Dagegen kann die klinische Differenzierung mancher Syphilide von gewissen Tuberkuloseformen (Skrophuloderm, Acnitis, Folliculitis exulcerans serpiginosa nasi, Lupus vulgaris) bisweilen großen Schwierigkeiten begegnen, ja vielleicht erst überhaupt im Verlaufe der Erkrankung und ex juvantibus möglich sein. Dies gilt besonders für die Abgrenzung gewisser kleinknotiger, tertiärer Syphilide des Gesichtes, namentlich der Nase und Umgebung, von rasch zerfallenden Tuberkulose- und da vor allem Lupusformen. Bei letzteren kommt ja auch der die lupöse Erkrankung u. a. so charakterisierende schleppende Verlauf in Wegfall. Es ist daher auch nicht zu wundern, daß in früheren Jahren manche Praktiker und sogar auch Kliniker zu dem Auskunftsmittel der Diagnose „Lupus syphiliticus" griffen und sich dadurch in zweifelhaften Fällen nach beiden Seiten gegen Lupus und Syphilis decken wollten. *Kaposi*, *Lang*, *Neumann* wandten sich bereits gegen diese



Verlegenheitsbezeichnung derartig unklarer Krankheitsbilder und empfahlen, die Diagnose so lange in suspenso zu lassen, bis die weitere Beobachtung Klarheit gebracht habe.

Auch an der Klinik gelangten in Verlaufe der letzten Jahre 5 Patienten zur Aufnahme, deren zunächst recht unklare Hautaffektion Syphilis und Tuberkulose nicht so ohne weiteres auf klinischem Wege differenzieren ließ. Erst bei Heranziehung aller übrigen Untersuchungsmethoden (bakteriologischer, immunbiologischer und chemotherapeutischer) zum klinischen Befund konnte eine sichere Diagnose gestellt werden.

Der eine der Patienten zeigte eine Verbindung von tertiär-luetischer und tuberkulöser Hautaffektion. Bei ihm entwickelte sich im Anschluß an ein kleinknotiges Syphilid der Nase und Umgebung ein ulceroserpiginöser, zentral cicatrisierender Lupus: also kleingummöse Lues und Lupus vulgaris ulceroserpiginosus kombiniert. Der Fall verdient auch deshalb Interesse, da, wie schon *Jadassohn* betont, die lokale Symbiose von Syphilis und Tuberkulose vom rein dermatologischen Standpunkt aus noch nicht oft sicher konstatiert wurde. *Jadassohn* verweist dabei auf die wenigen wirklich verwertbaren, einschlägigen Fälle in der dermatologischen Literatur (*Leloir*, *Elsenberg*, *Neisser*, *Haslund*, *Harttung*, *Longin* u. a.). Die Krankheitsherde der anderen 4 Patienten erwiesen sich im Laufe der Beobachtung als syphilitischer Natur, und zwar als klinisch zunächst wenig ausgesprochene, kleinknotige, lupusähnliche Syphilide. Bei 2 Fällen überwog die Infiltration in Form von vereinzelten und konfluierten Knötchenefflorescenzen über den Zerfallsprozeß: infiltrierendes, kleingummöses Syphilid. Das Krankheitsbild der beiden restlichen Patienten beherrschte dagegen ein ausgedehnteres zentrales Geschwür wenig typischer Natur: zentral exulcerierendes, kleingummöses Syphilid.

Kleingummöse Lues und Lupus vulgaris ulcero serpiginosus kombiniert.

M. G., 48 Jahre alt, Hafensteuermann, E.P.: 1270, K.G.Ra.St.: 5. Anamnese: Eltern und Geschwister gesund; als Kind Scharlach; 1913 wegen Polypen der Nase in laryngologischer Behandlung (Ätzung mit Milchsäure), keine Besserung, zunehmende Rötung und Schwellung der Nase am linken Flügel. In der Folge in Intervallen 8 malige Bestrahlung mit Röntgenstrahlen mit wenig Erfolg. Infektion mit Lues wird negiert. Status (1. IV. 1914): Die Nase des Patienten ist in ihrem mittleren und unteren Anteil knollig aufgetrieben, im linken und mittleren Drittel des Nasenrückens auf den linken Flügel übergreifend besteht ein tiefer, mit dem Naseninnern kommunizierender Substanzverlust, der mit einer dicken, gelblichen Kruste bedeckt ist. Der vordere Anteil des Septums ist teilweise konsumiert. Die Farbe des Herdes ist bläulichbraun, die Oberfläche infolge der Konfluenz von Knötcheninfiltraten höckerig und mit spärlichen Schuppen bedeckt. Wassermannreaktion: positiv. Interner Befund: ohne Besonderheiten. Pirquetreaktion: positiv. Eine Probeexcision aus der befallenen Hautpartie am 17. IV. 1914 ergibt folgenden histologischen Befund:



H.P. 2185, M.G. (Hämalaun-Eosin): Der Epithelüberzug mit Ausnahme einer kleinen Partie, in der die Cutis, die mit einem zarten Fibrinbelag bedeckt ist, zutage tritt, ist überall vorhanden. In geringem Grade erscheint das Str. corneum verdickt — eine zarte Hyperkeratose. In der Cutis, und zwar sowohl im Papillarkörper, als auch in den tiefen Anteilen liegt ein Entzündungsprozeß vor. Die Papillen sind etwas verschmälert, nicht alle, aber einzelne zeigen ein hauptsächlich aus Rundzellen bestehendes Infiltrat, die zentralen Anteile aber nur an der einen oder anderen Stelle eine knötchenförmige Anhäufung von epitheloidzellenähnlichen Gebilden. Die Bindegewebsfibrillen sind verdickt, bläulichrot sich färbend, dem senilen Degenerationsprozeß gerade in der Haut entsprechend. Im Str. reticulare der Cutis, nach abwärts in die Höhe der Schweißdrüsenregion sich erstreckend, recht ausgeprägte Entzündungsprozesse. Lymphocyten und weniger zahlreiche Plasmazellen bilden das vielfach perivaskulär angeordnete Infiltrat. An einer Stelle treten auch bläulich sich färbende, größere polygonale, geschichtete Gebilde beginnender Verkalkung auf. Die Gefäße in den Entzündungsherden, und zwar kleine Arterien und auch Venen erscheinen in ihrer Wand verdickt, ihr Endothel springt teilweise ins Lumen vor, so daß also auch endothelial proliferierende Prozesse sich abspielen.

Eine bestimmte Diagnose auf Grund der histologischen Veränderungen läßt sich nicht stellen; es handelt sich um einen Entzündungsprozeß unspezifischer Art, wobei allerdings die Lues auf Grund der perivasculären Gefäßveränderungen besonders in Differenzialdiagnose kommt.

Unter antiluetischer Behandlung (Neosalvarsan: Gesamtdosis 4,80 g, 10 Hg bicyanat-Injektionen à 0,03 g und 10 Hg-Einreibungen schwindet die Infiltration recht schnell. Das Ulcus hat sich bis auf einen kleinen, zentralen Defekt überhäutet mit Zurückbleiben einer kleinen, schmalen Perforationsöffnung. WaR. (7. VI. 1914): positiv; Pat. wird gebessert, entlassen. Status (10. II. 1917): Hypertrophische Granulationswucherung im mittleren Anteile des harten Gaumens auf dem Boden eines Ulcus und geringe Infiltration der Umgebung, von der laryngologischen Klinik als tuberkulöse Affektion gedeutet. Neuerliche Anschwellung und Auftreibung der Nase im Bereich eines blaubraunroten Infiltrates. Mehrfach kleinere bis linsengroße Ulcerationen, die zum Teil mit Krusten bedeckt sind. WaR.: positiv; zweite Kur (Neosalvarsan: Gesamtdosis 3,60 g und 30 Hg-Einreibungen). Pat. wird gebessert entlassen. Das Infiltrat hat sich wesentlich abgeflacht, die Ulcerationen sind zum Großteil epithelisiert. Im Mai 1918 dritte Kur mit 30 Modenolinjektionen; Status (Jänner 1919): Die Nase, die angrenzenden Wangen- und seitlichen Oberlippenpartien im Umfang von Handtellergröße sind eingenommen von einem mäßig derben, blaubraunroten Infiltrat. Im Bereich des Infiltrates ist die Haut mit konfluierenden Knoten, zum Teil auch an deren Stelle mit kleinen, unregelmäßig begrenzten Ulcerationen übersät, die mit Krusten und Schuppen bedeckt sind. Im Bereiche des früheren Substanzverlustes am linken Nasenflügel ein Spalt, der mit dem Naseninneren kommuniziert und dessen Ränder überhäutet sind. Das Zahnfleisch des Oberkiefers ist gerötet, geschwollen und an verschiedenen Stellen von grauroten, hirsekorngroßen Knötchen bedeckt. Pirquetreaktion: stark positiv. Interner Befund: normal. Probeexcisionen aus den erkrankten Partien der Nase am 15. II., 3. III. und 17. III. 1919 zeigen folgendes Gewebsbild:

H.P.: 3036, M.G. (Hämalaun-Eosin) und 3057, M.G. (Hämalaun-Eosin): Die ganz kleinen Excisionen, von Epidermis überzogen, weisen einen Entzündungsprozeß in den oberflächlichsten Cutisschichten auf. Über die tieferen Partien kann wegen der Oberflächlichkeit des Excisionsschnittes nichts ausgesagt werden. Auffallend erscheint das Auftreten von reichlichen Knötchen, die vielfach miteinander konfluieren, ausschließlich aus Epitheloidzellen bestehen und am Rande



von spärlichen Lymphocytenwällen eingeschlossen sind. Das Auftreten von großen Riesenzellen mit randständigen Kernen läßt sich in diesen Excisionen schon feststellen.

H.P.: 3068, M.G. (Hämalun-Eosin); letzte Excision, 14 Tage später ausgeführt: Das entfernte, fast 2 cm lange Gewebsstück, das sämtliche Schichten der Haut bis ins subcutane Fettgewebe umfaßt, ist im überwiegenden Anteil von Epidermis überzogen, doch wird an einzelnen Stellen der Epidermisüberzug bereits so dünn, daß er nur mehr aus wenigen Lagen von Epithelzellen besteht, ja an der einen oder anderen direkt fehlt. Ein reichlicher Entzündungsprozeß, vor allem im Str. reticulare, aber auch nach aufwärts in den Papillarkörper sich erstreckend, bildet die hauptsächlichen Veränderungen. In diesem finden sich reichliche Anhäufungen von Epitheloidzellen, teils zu kleineren, teils zu größeren, durch Konfluenz entstandenen Knoten angeordnet; sie werden von einem Lymphocytenrandsaum umschlossen. Während im Zentrum stellenweise eine gewisse Armut an Zellkernen und dadurch eine mehr homogene Rotfärbung resultiert, finden sich an den Randpartien auch gegen die Tiefe zu bis in die Höhe der Schweißdrüsenregion reichlichst Zellen. Diese haben zum Teil den Typus der *Langhans*schen Riesenzellen, sind kreisrund oder oval und besitzen peripher angeordnete Kerne. Plasmazellen sind nur spärlich vorhanden.

Auf Grund der Excisionen, die einen Zeitraum von ungefähr 5 Jahren umfassen, ergibt sich, soweit aus histologischen Veränderungen überhaupt in der in Rede stehenden Differenzialdiagnose ein Schluß gezogen werden kann, die Diagnose einer Hauttuberkulose vom Bilde des Lupus vulgaris, der an verschiedenen Stellen exulceriert, wobei aber diese Diagnose erst aus dem letzten großen, excidierten Gewebsstück gestellt werden kann. Denn im Gegensatze zu dieser Excision steht das erste (H.P.: 2185), wobei unspezifische Erkrankungsprozesse, die vielleicht mehr an Lues erinnern, sich feststellen ließen; die in der Zwischenzeit ausgeführten histologischen Untersuchungen stellen die Verbindungsbrücke zwischen der ersten und vierten Excision im Gewebsumbau vor. Nach insgesamt 3,6 g Neosalvarsan und 20 Modenolinjektionen nur teilweiser Schwund des Infiltrates und zentrale Vernarbung konstatierbar. Infolge der auf gleichzeitige Tuberkulose verdächtigen, letzten histologischen Befunde trotz negativem Tuberkelbacillenbefund in sämtlichen vier Präparaten (Färbung nach *Ziehl-Neelson*) und der in den vernarbten Partien in der Folge auftretenden braunroten Knötchen wird die Diagnose auf Lupus vulgaris auf dem Boden eines zurückgebildeten luetischen Herdes erweitert und Pat. einer 10monatigen Radiumbestrahlung unterzogen; darunter weitere Abflachung der Infiltrate, größtenteils Vernarbung bis auf spärliche, aus einzelnen Knötchen zusammengesetzte Hautinfiltrate und vereinzelte Knötcheninseln in der vernarbten Mitte des Herdes.

Status (März 1921): Neuerliche Exacerbation des Prozesses. Nase und Umgebung von einem zentral cicatrisierenden, serpiginös fortschreitenden, weichen Infiltrat von braunroter Farbe eingenommen, das namentlich an den Rändern, doch auch im Bereiche des narbigen zentralen Anteiles intakte Knötchen und solche mit Ulcerationen und matschen, wuchernden Granulationen, die am Grunde mit Krusten bedeckt sind, aufweist. In der Mitte der Submentalgegend findet sich ein ungefähr fünfkronengroßer Hautbezirk, in dessen Bereich die Haut zentral von einer zarten, gefälteten Narbe eingenommen ist, in die vereinzelte, braunrote Knötchen eingesprengt sind. Die wallartig erhabenen, mit weißgrauen kleienförmigen Schuppen bedeckten Randpartien setzen sich bei näherer Zusicht aus einer Anzahl rotbrauner, weicher, hirsekorngroßer Knötchen zusammen. In der näheren Peripherie des Herdes sind einzelne derartige Knötchen in der gesunden Haut sichtbar. Das Zahnfleisch des zahnlosen Kiefers ist gerötet, geschwollen und zeigt zahlreiche durchscheinende Knötchen. Desgleichen bieten die angrenzende

Lippenschleimhaut, sowie die mittleren Anteile des harten und weichen Gaumens bis zur Uvula höckrige, weiche, durchscheinende Wucherungen dar, in die zahlreiche, stecknadelkopfgroße Knötchen eingesprengt sind. Neben diesen sind auch unregelmäßig begrenzte, flache Ulcerationen und weißgraue Leukoplakien an den betreffenden Schleimhautpartien wahrnehmbar; neuerliche Radiumbehandlung. Nach zwei Sitzungen ist am 17. V. 1921 folgender Befund zu erheben: Das an die Nase angrenzende Gebiet beider Wangen ist im Zentrum fast völlig vernarbt, nur spärlich eingestreute, meist intakte Knötcheninseln sind noch vorhanden, die Randpartien sind abgeflacht, die Ulcerationen gereinigt und nahezu sämtlich überhäutet. Die Nasenspitze erscheint in ihrem rechten Anteile abgegriffen, ist narbig eingezogen, in der Gegend des linken Nasenflügels besteht ein längsovaler, von narbig veränderter Haut überzogener Spalt, der durch eine hellgraubraune Masse (Reste einer Nasenprothese) ausgefüllt wird.

Aus der vorliegenden Krankengeschichte ist ersichtlich, daß bei unserem Patienten eine Mischung von Lues und Tuberkulose vorliegt.

Der Fall ähnelt je einem von *Haslund* und *Neisser*[1]) unter der gleichen Diagnose beschrieben. Bei ersterem traten im Anschlusse an die tuberkulose Erkrankung der Nasenschleimhaut und des Gaumens akute Knotenausbrüche des Gaumens auf, die nach Gebrauch von Jodkali stets bis zu einem gewissen Grade schwanden, um dann gar nicht mehr beeinflußt zu werden und allmählich dem Bilde eines ulceroserpiginösen Lupus zu weichen. Bei letzterem heilte ein tuberöses Syphilid im Gesichte durch Jodkali; restierende Lupusknötchen, die durch die Tuberkulinreaktion und durch den Bacillenbefund (*Sasakawa*) als solche bestätigt wurden, zeigten seine Doppelnatur. Später trat bei ihm auch noch ein syphilitisches Rezidiv auf, das auf spezifische Therapie wieder zurückging.

Während zunächst ein diagnostisch ziemlich unklares Bild vorlag, das sowohl an Lues als auch an Tuberkulose denken ließ, haben die serologischen Untersuchungen, das für Tuberkulose wenig charakteristische Bild der ersten Biopsie, der negative Tuberkelbacillenbefund, endlich die prompte Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch die antiluetische Kur die Diagnose zugunsten der Lues entschieden. Doch reagieren speziell auf Salvarsan auch manche Fälle von Lupus vulgaris in Form deutlicher Herdreaktion und mit rascherer Überhäutung ulceröser Partien (*Herxheimer*, *Altmann*, *Bernhardt*). Es wurden dabei, allerdings in Verbindung mit Tuberkulin, bedeutende Besserungen, nicht aber wirkliche Lupusheilungen erzielt (*Lewandowsky*). Noch bessere Erfolge als bei Lupus wurden bei Tuberkuliden mit Salvarsan gesehen (*Ravaut*, *Arnault*, *Tsank* und *Pelbois*), doch waren auch sie nicht so rasch und eindeutig, daß daraus sichere Schlüsse zu ziehen wären. Immerhin scheint infolge obenerwähnter Tatsache bei einer Differenzialdiagnose zwischen luetischer und tuberkulöser Dermatose ex juvantibus, wenn sie sich nur auf den günstigen Einfluß einer antiluetischen Kur stützt, besonders Vorsicht geboten. Wie sich in der Folge zeigte, lagen die Verhältnisse auch in unserem Fall etwas komplizierter, indem bereits

[1]) Zitiert bei *Jadassohn* in *Mraček*s Handbuch der Hautkrankheiten Bd. IV/1, S. 314. Hölder, Wien 1907.



bei neuerlichem Erscheinen des Kranken an der Klinik der Schleimhautbefund auf eine tuberkulöse Affektion des Gaumens und der Nase hinwies. Trotzdem an der äußeren Haut ein für Tuberkulose sprechendes Bild auch damals nicht vorhanden war, die Wa.R. wieder positiv ausfiel, besteht doch in der minder schnellen und vollständigen Beeinflussung der Ulcerationen und Infiltrate durch eine neuerliche antiluetische Kur die Vermutung, daß damals schon neben der Lues ein tuberkulöser Prozeß an dem Aufbau des Krankheitsherdes in der Haut beteiligt war. Eine Biopsie aus dieser Zeit liegt nicht vor. Der Befund im Januar 1919 ließ kaum mehr Zweifel daran aufkommen, daß im Bereich des früheren kleinknotigen Syphilids ein Lupus vulgaris zur Entwicklung gekommen war. Obgleich der Bacillenbefund im histologischen Schnitte (Färbung nach Ziehl-Neelson) auch nun nicht erbracht werden konnte, ließen verschiedene andere Momente in der Gestalt des Krankheitsbildes bereits die tuberkulösen Veränderungen in den Vordergrund treten. Auch nun zeigte sich nur ein teilweiser Rückgang der Erscheinungen auf weitere antiluetische Therapie und traten in der Folge im Bereich der narbig veränderten Stellen einzelstehende und gruppierte Knötchen (Rezidive) auf, was bei Syphilis nicht der Fall zu sein pflegt. Diese Partien zeigten erst unter der Radiumbehandlung einen prompteren Heilungsverlauf. Die Konsistenz des vorhandenen Restinfiltrates war bedeutend vermindert gegenüber der in früheren Stadien der Dermatose. Das histologische Bild der Probeexcision vom 17. III. 1919 wies in seiner Zusammensetzung von teils kleineren, teils größeren knotenförmigen Ansammlungen von Epitheloidzellen und Langhansschen Riesenzellen, die von einem Wall von Leukocyten umgeben sind, sowie dem spärlichen Vorkommen von Plasmazellen ein eher für Lupus vulgaris typisches Gepräge auf. Allerdings muß man sich dabei vor Augen halten, daß bestimmte Fälle von sog. lupusähnlichem Syphilid anatomisch ein den tuberkulösen Formen nicht unähnliches Aussehen nahezu konstant zeigen (*Nicolas* und *Faure*). Auch das klinische Bild der erkrankten Stellen entspricht bereits ganz dem eines Lupus vulgaris serpiginosus der Nase und Umgebung. Zu den Kombinationsformen von Lupus und gummösem Syphilid wie in oben beschriebenem Falle gehören auch die von *Osselsberg*, *Deutsch*, *Cabrol* und *Cortel* publizierten Fälle, die durch Hg-Injektionen gebessert wurden. Die spezifische Kur konnte eben hier wie dort nur den luetischen Anteil der Erkrankung günstig beeinflussen, während eine vollständige Heilung erst durch eine konsequente, gegen den Lupus gerichtete Therapie, in unserem Falle Radium mit folgenden Höhensonnenbelichtungen zu erreichen sein dürfte.

Über die zeitliche Aufeinanderfolge von Entwicklung und Verlauf der beiden differenten Erkrankungen bei unserem Falle glauben wir uns auf Grund der Anamnese, der vorgenommenen Untersuchungen



und des Erfolges der eingeleiteten Therapie ungefähr folgendes Bild machen zu können: Der Beginn des Leidens mit polypoiden Wucherungen der Nasenschleimhaut, von der der Lupus vulgaris am häufigsten (*Audry*, *Lewandowsky*) oder zumindest sehr oft (*Kaposi*) seinen Ausgang zu nehmen pflegt, deutet darauf hin, daß die tuberkulöse Affektion den Anstoß zur Weiterentwicklung des geschilderten Krankheitsprozesses gegeben hat. Ein rhinologischer Befund aus dieser Zeit liegt nicht vor, doch lassen die damaligen Ätzungen der Nasenschleimhaut mit Milchsäure auf den spezifischen Charakter schließen. Der schon länger bestehende Reiz des tuberkulösen Infiltrates der Nasenschleimhaut sowie jener der dagegen angeordneten Milchsäureätzung mag ein Aufflackern restierender Spirochätenherde einer weiter zurückliegenden, vom Patienten übersehenen Luesinfektion hervorgerufen haben (Syphilis und Reizung). Dies äußerte sich entsprechend dem allergischen Zustand des Organismus als tertiäres Syphilid, welches denn auch auf Hg und Salvarsan sehr gut reagierte. Im weiteren Verlauf wies die nur teilweise Besserung des Krankheitsprozesses durch die antiluetische Therapie bereits auf ein Übergreifen der Schleimhautaffektion auf die Haut der Nase und Umgebung, wenngleich klinisch noch kein klares Bild zutage trat. Erst in den folgenden Jahren ließ der völlige Rückgang des lupusähnlichen Syphilids unter der intermittierenden Hg-Salvarsan-Behandlung, sowie die zunehmende Entwicklung des tuberkulösen Krankheitsherdes in der Haut letzteren in Form eines ziemlich typischen ulceroserpiginösen, zentral cicatrisierenden Lupus vulgaris hervortreten.

Infiltrierendes kleingummöses Syphilid.

M. F., 37 Jahre, Z. 33, K.G.Pr.: 135, J.-Nr. 29 060.

1911. Anamnese: Eltern und 6 Geschwister des Pat. leben und sind gesund, 7 Geschwister starben im Kindesalter; Krankheit unbekannt. Als Kind hatte Pat. Masern. Vor 7 Jahren bekam er ein Geschwür am Glied und rechtsseitige Leistendrüsenverdickung. Beginn der nunmehrigen Affektion im Juli 1911 mit „Wimmerln“ des rechten Nasenflügels und folgender Rötung und Schwellung der Nase. Es wurde von einem Arzt Rotlauf konstatiert und Salben verordnet. In der Folge bildeten sich Pusteln und Krusten im entzündeten Hautbezirke; Pat. wurde vom Spezialisten kauterisiert; trotzdem trat Vermehrung der Efflorescenzen ein. Die Affektion ist indolent, nur zeitweilig besteht Jucken. Seit einem Jahre leidet Pat. an einem hartnäckigen Nasenkatarrh.

Status: Kleiner, kräftiger Patient, gut genährt. An der Haut des rechten Nasenflügels ein bohnengroßer, höckeriger Tumor, der aus einzelnen, gelblichroten, hanfkorngroßen, mäßig derben Knötchen auf entzündlich geröteter Basis zusammengesetzt ist. Ein ähnlicher Tumor, nur flacher und weicher findet sich am linken Nasenflügel. An Vorder- und Unterfläche des Nasenbeines sieht man zum Teil serpiginös angeordnete, gelbrote, hanfkorngroße, derbe Knötchen, daneben vereinzelte Pusteln, gegen die Mitte des ganzen Herdes zu gelbliche Borkenauflagerungen, nach deren Entfernung vereinzelte, scharfrandige Ulcerationen mit einer drüsig papillären Basis, herrührend von nekrotisierenden Knötchen, hervortreten. Nasenspitze nach unten leicht eingesunken; Nasenrücken dadurch leicht abgeflacht,



rechts stärker als links. Zwischen dem rechten Nasenflügel und Naseninnern sowie quer über dem Nasenrücken leicht eingezogene Narben, von therapeutischen Maßnahmen herrührend. Herd hellrot bis livid, deutliche bläuliche Verfärbung entsprechend den quer verlaufenden Narben. Nase im ganzen verbreitert, plumper, in toto leicht infiltriert. Einzelne derbere, flache Nuchaldrüsen links; WaR.: ++. Interner, Augen- und Ohrenbefund ohne Besonderheiten. Antiluetische Kur: 30 Hg-Einreibungen und Altsalvarsan 0,40 g; darauf fast vollkommene Reinigung der Nasenoberfläche; sämtliche Tumoren sind im Rückgang begriffen, beginnende Narbenbildung; zur ambulatorischen Behandlung entlassen. Die Biopsie am 7. X. 1911 aus der erkrankten Nasenpartie ergibt folgenden Befund:

H.P. 1148, M.F. (Hämalaun-Eosin): Epidermis fast überall erhalten; in der Cutis bis in die tiefen Schichten hinein ein außerordentlich mächtiges Infiltrat meist perivasculär, aber auch gleichmäßig das Gewebe infiltrierend. Lymphocyten und Plasmazellen, ganz vereinzelte Riesenzellen, setzen dasselbe zusammen.

Unspezifische Entzündung, Lues nicht auszuschließen.

Pat. ist seither bis zum 14. III. 1921 nicht erschienen. WaR. (14. III.): negativ. Im Bereich des ehemaligen kleingummösen Syphilides ist die Haut größtenteils in Form unregelmäßig begrenzter weißlicher Narben leicht eingesunken. Die narbigen Partien sind von Telangiektasien durchzogen. Keinerlei Infiltratreste oder sonstige Erscheinungen sind mehr nachweisbar; Lumbalpunktion wird verweigert.

P. A., 51 Jahre, Marqueur, E.P.: 2612.

Anamnese: Mutter an Lungentuberkulose mit 40 Jahre gestorben, Vater endete durch Selbstmord; ein Bruder an Lungentuberkulose, einer an einem Kehlkopfleiden gestorben; Frau des Pat. starb mit 40 Jahren; hat nie abortiert. An eine venerische Erkrankung in früheren Jahren kann sich Patient nicht erinnern; 1910 Gelenkrheumatismus. Das gegenwärtige Leiden datiert seit November 1920 und entstand angeblich im Anschluß an einen Stirnhöhlenkatarrh, mit dem Pat. in privater Behandlung stand; später Ekzem des Naseneingangs mit allmählicher Rötung, Schwellung und Pustelbildung an der Nase. Status (April 1921): großer Pat., von gutem Ernährungszustand. Interner, Augen- und Ohrenbefund normal. Nasenbefund: chronische Rhinitis; kein Anhaltspunkt für eine spezifische Erkrankung. Die Nase ist in ihrem distalen Anteile verbreitert, geschwollen und eingenommen von einem blauroten, mäßig derben Infiltrat mit braunem Beiton. Gegen den Rand zu im Bereich der Nasolabialfalten, Nasenrücken und seitlichen Nasenflügel in einem Abstand von 1—2 cm von der Nasenspitze löst es sich in zahlreiche stecknadel- bis hanfkorngroße, solitär und gruppiert stehende Knötchen auf. Die Knötchen haben teils intakte Oberfläche, teils sind sie erweicht und ulceriert, die Ulcerationen mit Krusten bedeckt. Nach Abhebung der Krusten treten tiefe, ziemlich scharf begrenzte, unregelmäßige, stecknadelkopf- bis hirsekorngroße Substanzverluste zutage. Die Grenzen des Herdes gegen die normale Haut sind unscharf und unregelmäßig; WaR. (27. IV. 1921): positiv. 3. V. Kulturluetin (Noguschi): in den nächsten Tagen schwache, ungefähr linsengroße Papelbildung von einem kleinmünzengroßen Hof umgeben. Liquor: in sämtlichen Reaktionen negativ. 4. V. Biopsie aus den Randpartien des Infiltrates am linken Nasenflügel.

H.P. 3765, P.A. (Hämalaun-Eosin):

Epidermis teilweise das excidierte Stück überziehend; Epithel auch in der Tiefe (Flachschnitt); Entzündungsprozeß in der Cutis, vereinzelte knötchenförmige Anhäufungen von Epitheloidzellen ähnlichen Gebilden mit eingestreuten Riesenzellen verschiedenster Form, meist nicht dem Typus der *Langhans*schen Riesenzellen entsprechend. Neben diesen knötchenförmigen Prozessen ist auch das



übrige Gewebe von vorwiegend kleinen Lymphocyten und stellenweise Plasmazellen durchsetzt.

Histologisch unspezifische Entzündung; Differentialdiagnose zwischen Lues und Tuberkulose nicht mit Sicherheit durchzuführen.

Pirquet: positiv; zwei in Intervallen von 2 Tagen vorgenommene subcutane Injektionen von Alttuberkulin Koch (I: 0,01 mg; II: 1,0 mg) verliefen negativ. 4. V. 1921: Beginn der antiluetischen Kur, unter der schneller Rückgang der Krankheitserscheinungen erfolgt. Drei Monate nach Abschluß der Kur (Neosalvarsan, Gesamtdosis: 3,60 g und 12 Hg bicyanat.-Injektionen à 0,030 g) Infiltrat geschwunden, Nasenhaut noch mäßig injiziert und verdickt, an Stelle der Knötcheninfiltrate flach eingesunkene, blaße, stecknadelkopfgroße bis hanfkorngroße, scharf begrenzte, zackige Narben.

Auch diese beiden Fälle boten bei der ersten Betrachtung ein klinisch wenig markantes Bild, wobei speziell die Differentialdiagnose zwischen tertiärem Syphilid und Lupus hypertrophicus et exulcerans in Schwebe blieb. Wohl sprachen bei näherer Betrachtung die verhältnismäßig schnelle Entwicklung der Krankheitsherde, das Fehlen der charakteristischen Lupusknötchen, eine gewisse Derbheit der Infiltrate, die scharf umgrenzten, tiefen Substanzverluste mehr für erstere Annahme. Doch können auch atypische Formen von Lupus hypertrophicus, ulcero serpiginosus ab und zu unter den gleichen Erscheinungen verlaufen. Die Tuberkulose in der Familie bei dem einen Patienten, der langwierige Nasenkatarrh in beiden Fällen, mit welchem sich ein Lupus der Nase häufig einzustellen pflegt, gemahnten weiters zur Vorsicht. Die vorausgegangene venerische Affektion sowie die positive Cutireaktion mit Luetin in einem Falle, die positive WaR. bei beiden boten bereits gewisse Anhaltspunkte für erstere Annahme. Indes können Cuti- und Seroreaktion auch bei älteren Fällen von Lues latens ein positives Resultat ergeben und braucht dies nur auf eine nebenbei bei dem Patienten bestehende, aber derzeit keine manifesten Erscheinungen zeigende Lues hinzuweisen. Die Beobachtung des Verlaufes der Erkrankung an der Haut, das rasche Schwinden der Efflorescenzen auf die antiluetischen Kuren in unseren Fällen deutet im Verein mit den Immunreaktionen wohl mit Sicherheit auf den syphilitischen Charakter des Leidens hin. Der negative Ausfall der diagnostischen Tuberkulinreaktion bei dem letzten Patienten, der negative Bacillenbefund im Schnitt, der indes, wie Fall 1 beweist, auch bei Lupus negativ sein kann, und zudem das für Lupus wenig charakteristische histologische Bild bei beiden Fällen ergänzten in obigem Sinne die Diagnose.

Histologisch ist im allgemeinen infolge annähernd gleicher unspezifischer Zusammensetzung des Infiltrates eine Differenzierung zwischen kleinknotigem Syphilid und atypischen Formen von Lupus vulgaris nur schwer oder überhaupt nicht möglich. Immerhin sprechen gewisse Momente mehr für das eine oder andere Krankheitsbild. Die diffuse Infiltration der Cutis, die vielfach perivasculäre, im übrigen aber ziemlich



regellose Anordnung der Epitheloid-, Lymph- und Plasmazellen, das Fehlen oder nur spärliche Auftreten von Riesenzellen verschiedenster Formen, die meist nicht dem *Langhans*schen Typus entsprechen, dürften hauptsächlich das Bild der tuberösen Syphilide wiedergeben. Dazu kommen die Verdickung und Endothelproliferation an den kleinen Gefäßen, die diffuse Durchsetzung des Gewebes mit einer größeren Zahl von Plasmazellen, eine Anordnung, wie wir sie doch eher bei Lues als bei den gewucherten Lupusformen anzutreffen gewohnt sind. Allerdings kann die pathologisch-anatomische Grundlage nur als Unterstützungsmittel unter vielen anderen bei sonstigen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in manchen Fällen mit zur Entscheidung herangezogen werden. Das Ergebnis der Biopsie allein kann nicht nach der oder jener Richtung ausschlaggebend sein, wie aus dem histologischen Präparat des Falles 5 mit seiner tuberkuloiden Struktur und seinem auch sonst in manchem der Tuberkulose ähnlichen Bild in der Folge noch hervorgehen soll.

Zentral-exulcerierendes, kleingummöses Syphilid.

T. P., 42 Jahre, E.P.: 2886.

Anamnese: 1906 andernorts mit luetischen Papeln behandelt (30 Hg-Einreibungen); seither unbehandelt. Drei Kinder leben und sind gesund; kein Abortus. Beginn des gegenwärtigen Hautleidens im Januar 1921. Status (3. III. 1921): schwächliche Pat.; am linken Nasenflügel ein im Zentrum geschwürig zerfallender Herd, der auf Nasenspitze und Nasenseptum übergreift und einen teilweisen Defekt der knorpeligen Nasenscheidewand und des linken Nasenflügels hervorgerufen hat. Das Geschwür ist ziemlich scharf begrenzt und mit wallartigem Rand versehen, der sich aus zahlreichen, konfluierten, stecknadelkopf- bis linsengroßen, braunroten Knötchen zusammensetzt, die teils an der Spitze eine Borke tragen, teils auch von Schuppen bedeckt sind. Der Geschwürsgrund zeigt stark zerklüftete, glasige Granulationen, ist mit speckig-eitrigen Massen belegt und dehnt sich bis in die Höhlung des linken Nasenloches aus. Um die ulcerierte Hautpartie besteht ein mehr als 2 cm breiter, braunroter Hof, in dessen Bereich die Haut infiltriert und mit bläulichen Knötchen in unregelmäßiger Anordnung besetzt ist. Die Konsistenz der Krankheitsherde ist mäßig weich; Drüsenschwellungen fehlen. Spirochäten und Tuberkelbacillen im Sekret der Ulceration nicht nachweisbar. Interner, Augen- und Ohrenbefund ohne Besonderheiten; WaR.: +++, Pirquetreaktion: negativ. Auf subcutane Verabreichung von 0,01 und 1,0 mg Alttuberkulin (*Koch*) im Intervall von 2 Tagen keine Herd- und Allgemeinreaktion. Liquor: in allen Reaktionen negativ. Auf intravenöse Jodtherapie gehen sämtliche Hauterscheinungen schnell zurück, das Ulcus reinigt und überhäutet sich und Pat. wird mit geringer Pigmentation und Infiltration im Bereiche des Herdes zur ambulatorischen Behandlung entlassen. Eine Probeexcision mußte infolge Weigerung der Pat. unterbleiben.

21. X. 1921: Pat. zur Kontrolle ihres Krankheitszustandes vorgeladen. An Stelle des großen Geschwüres findet sich eine flache, ziemlich scharf begrenzte, weiße, feingestrickte Narbe. Im Bereiche des Dorsums der Nasenspitze sieht man außerdem vereinzelte, ungefähr stecknadelkopfgroße, bläulichweiße, leicht deprimierte Närbchen. Die neuerliche Liquoruntersuchung ergab wie die erste ein negatives Resultat. WaR.: +++, Nervenbefund: o. B.



T. M., 33 Jahre, E.P.: 3001.

Anamnese: Eltern sind beide tot; Mutter starb an Schlaganfall, Vater an Enteritis. Drei Geschwister leben und sind gesund. Mit 8 Jahren bestand Pat. eine Lungenentzündung, sonst war sie gesund. Venerische Affektion wird negiert. Seit dem Sommer 1920 leidet Pat. an einem chronischen Katarrh der Nase. Das gegenwärtige Leiden begann im Januar 1921 mit einigen Knötchen im Bereiche der Nase; bald darauf gesellte sich hierzu eine ausgedehntere Entzündung der Haut von Nase und Umgebung. Pat. erhielt vom Arzt eine Salbe, später wurde sie mit Quarzlicht bestrahlt. Einige gewucherte Hautstellen am Nasenrücken und rechten Nasenflügel wurden im Juni 1921 vom Hausarzte ausgekratzt; seit der Zeit hat sich der Zustand noch verschlechtert und ist speziell der geschwürige Zerfall fortgeschritten.

Status (22. X. 1921): Die rechte Nasenhälfte und die angrenzenden mittleren Wangenpartien zeigen livide Verfärbung und mäßige Schwellung und Infiltration der Haut; der Herd geht nach außen mit unscharfer Begrenzung in die normale Haut über. Innerhalb der geröteten Partien finden sich stecknadelkopfgroße bis linsengroße, unregelmäßig begrenzte, flach eingesunkene, blaße Narben, auch wenig erhabene, ungefähr ebenso große Knötchen von relativ weicher Beschaffenheit, teils einzeln stehend, teils, namentlich in der Gegend der äußeren Partie des rechten Nasenflügels, konfluiert. In letzterer Region sieht man einen längsovalen, gegen den Ansatz des Nasenflügels zu muldenförmig eingedellten, über bohnengroßen Substanzverlust. Dieser setzt sich von der Haut der Wange und dem äußeren Rand des Nasenflügels auf die Schleimhaut des Bodens der Nasenhöhle fort. Der Grund des Defektes ist uneben, höckerig, und mit matschen, rötlichen Granulationen bedeckt, die an der Oberfläche spärliches, mit nekrotischen Massen durchsetztes, blutig-eitriges, zum Teil auch eingedicktes Sekret aufweisen. Der Rand des Ulcus ist leicht eleviert, mit ungefähr stecknadelkopfgroßen Knötchen von blaubraunroter Farbe besetzt. Sie sind zum Teil überhäutet, zum Teil mit Blutkrüstchen versehen. Der Substanzverlust setzt sich medial aufwärts auf den unteren Rand des rechten Nasenflügels bis zum Septum sowie von der Oberlippe auf die Schleimhäute des Bodens der Nasenhöhle fort. Das Gewebe im Bereich des Herdes ist verhältnismäßig weich, bei Anämisierung durch Fingerdruck treten vereinzelte, kleine, gelblichbraune Einlagerungen in der blaßen Haut zutage. Spirochäten: in Ausstrichen von Sekret nicht nachweisbar. Pirquetreaktion: +; die in Abständen von 2 Tagen verabfolgten, subcutanen Injektionen von 0,010 und 1,0 mg Alttuberkulin (*Koch*) ergaben eine schwachpositive Lokal- bei fehlender Herdreaktion und mäßiger Temperatursteigerung bis 37,5°. Liquor: Globuline: ++, Nissl: 0,3‰, 119 Zellen, Goldsolreaktion: ++, Mastixreaktion: ++, WaR. aktiv: 0,10 ±, 1,0 +++, inaktiv: 0,1 —, 1,0 +++. Nervenbefund: normal, Augen- und Ohrenbefund: normal. Interner Befund: Beiderseits Schrumpfung der Lungenspitzen neben geringer Infiltration. Laryngo-rhinoskopischer Befund: Nase, Nasenrachenraum und Larynx frei; keine pathologischen Veränderungen bis auf eine beiderseitige Schwellung des Septums ohne Reaktion. Probeexcision am 25. X. 1921.

H.P. 4013, T.M. (Hämalaun-Eosin): Die Excision aus den Randpartien des Geschwüres selbst und den elevierten Rand umfassend zeigt auf der einen Seite noch den erhaltenen Epithelüberzug, an den sich dann ein von Kerndetritus und Fibrin bedecktes Geschwür anschließt. Soweit die bis in die quergestreifte Muskulatur reichende Probeexcision erkennen läßt, findet sich neben einer Rundzelleninfiltration noch eine Knotenbildung. An dem Übergang vom geschwürigen Anteil gegen die benachbarte gesunde Partie überwiegen die Knötchen, die von einer Art Bindegewebskapsel umgeben, in den tieferen Schichten der Cutis gelegen,



im Innern eine große Zahl Riesenzellen enthalten, die teils dem Typus der *Langhans*schen, teils dem Typus der Fremdkörperriesenzellen gleichen. Eine Art Gegensatz zu diesen Knötchen bildet eine Anhäufung von ausschließlich aus Plasmazellen bestehenden, untereinander in Herdform oder auch in längeren Zügen zusammenhängenden Zellkomplexen. Beide Bilder vereinigen sich am Geschwürsgrunde und kommen als dritte Zellkomponente auch noch Rundzellen, allerdings untermengt mit Plasmazellen, hinzu. Charakteristische, blaßgefärbte Epitheloidzellen sind nur ganz vereinzelt wahrnehmbar. Die Knötchen können miteinander konfluieren und werden dann vom Bindegewebe kapselartig umschlossen. An den oberflächlich geschwürig veränderten Partien findet man aber auch in den tieferen Schichten Gefäße, deren Wände eine beträchtliche Verdickung zeigen, deren Endothel proliferiert ist und die oft von einem Rundzellmantel umschlossen sind. Mag auch auf den ersten Blick manches im histologischen Bild an die Tuberkulose erinnern — zweifelsohne liegt eine tuberkuloide Struktur vor — so sind doch der außerordentliche Reichtum an den verschiedenartigsten Riesenzellen, die besonders an den Randpartien sich einstellende Proliferation des Bindegewebes, das herdweise Auftreten von typischen Plasmazellen alles Feststellungen, die an der Diagnose tuberkulöse Erkrankung manchen berechtigten Zweifel aufkommen lassen. Zu einer einwandfreien Klarstellung des Falles auf Grund der Gewebsveränderungen wird wohl schwer zu gelangen sein und können dieselben am besten als tuberkuloide Gewebsbilder, wie wir sie bei späteren abheilenden Formen der Lues so häufig feststellen können, mit größter Wahrscheinlichkeit gedeutet werden.

Unter einer kombinierten Jod-Hg-Neosalvarsanbehandlung gehen die Hauterscheinungen rasch zurück, das Ulcus reinigt und überhäutet sich. Nach 10 Novasurol-, 4 intravenösen Jod- und 7 Neosalvarsaninjektionen (Gesamtdosis 4,05 g) ist am 30. XI. 1921 das Infiltrat in der Umgebung des Ulcus nahezu geschwunden, die Haut nur mehr blaß gerötet; an Stelle der Knötchen sind unregelmäßig eingezogene, blasse Narben zu sehen. Das zentrale Geschwür ist überhäutet, die Ränder sind nur mehr wenig infiltriert und schuppend, die Mitte des Substanzverlustes grubenförmig eingesunken. Pat. wird zur ambulatorischen Behandlung entlassen.

Wie aus den letztangeführten 2 Krankengeschichten hervorgeht, beherrscht ein ausgedehnter zentraler, ziemlich oberflächlicher Geschwürsprozeß das klinische Bild. Der Charakter des Ulcus und der dasselbe umgebenden Randinfiltrate in bezug auf die Unterscheidung von Lues und Tuberkulose erwies sich auch in diesen beiden Fällen zunächst als zweifelhaft. Die recht scharfe Begrenzung der zerfallenen Partie, der wallartig elevierte, mit braunroten, zum Teil konfluierten bis linsengroßen Knötchen besetzte Rand deuteten klinisch eher auf ein tertiäres ulceröses Syphilid vom kleinknotigen Typus. Für die tuberkulöse Natur des Leidens sprechen allenfalls der Sitz der Herde im Bereiche des knorpeligen Nasenanteiles, die verhältnismäßig weiche Konsistenz des Infiltrates, die matschen Granulationen. Dazu kommt noch die unregelmäßige Anordnung der Knötchen in der Peripherie des Ulcus. Zudem ergibt sich aus der Anamnese der beiden Patientinnen kein Anhaltspunkt für eine in früheren Jahren stattgehabte venerische Affektion und war bei dem einen Fall ein länger dauernder Nasenkatarrh in der Vorgeschichte zu erheben, der, im Verlaufe der Erkrankung



aufgetreten, evtl. an Tuberkulose denken lassen konnte. Die nun vorgenommene rhinologische Untersuchung der Nase ergab ein in dieser Richtung völlig negatives Resultat. Der Lungenbefund sowie die diagnostische Tuberkulinimpfung bei beiden Fällen ließ ausgesprochen tuberkulöse Veränderungen nicht nachweisen. Dagegen führte die weitere Untersuchung nach der anderen Seite zu positiven Ergebnissen. Die WaR. war bei beiden Patientinnen stark positiv; in einem Falle zeigte auch der Liquor erhebliche Vermehrung der Zellen, starke Globulinflockung und intensivste Verfärbung der Goldsole. Letzterer Befund eines hochpositiven Liquors bei tertiärer Lues mit Haut-Schleimhautmanifestationen, reiht sich den von *Kyrle, Arzt* und *Fuhs* u. a. erwähnten Fällen an, die der Annahme eines Antagonismus in der Empfänglichkeit von Haut-Schleimhaut einerseits, des Nervensystems andererseits gegen das luetische Virus mit Vorsicht begegnen lassen. Ob nun auch in diesem Falle der spätere Verlauf des spezifischen meningealen Prozesses infolge des höheren allergischen Zustandes der Haut ein milderer sein wird, wie es *Kyrle* an der Hand von Punktionsergebnissen bei 2 Tabikern mit gummösen Hautveränderungen nachweisen konnte, müßte erst eine länger dauernde Beobachtung ergeben. Eventuell könnte bereits der trotz intensiven Liquorumbaues negative klinische Nervenbefund der Patientin vorläufig in diesem Sinne gewertet werden.

Der negative Spirochätenbefund im Ausstrich aus den Randpartien der Ulceration besagt nichts gegen die Annahme einer luetischen Affektion, da ja in tertiären Syphiliden der Erreger nur spärlich vorhanden und daher auch nur selten nachweisbar ist. Die prompte Beeinflussung aller Erscheinungen durch die antiluetische Kur (Jod im einen, Hg und Neosalvarsan im anderen Falle) entscheiden des weiteren ex juvantilibus die Diagnose zugunsten der Lues. Das histologische Bild, welches trotz des negativen Tuberkelbacillenbefundes im Schnitt (*Ziehl-Neelson*) bei seiner ausgesprochen tuberkuloiden Struktur viel für Tuberkulose Sprechendes enthielt, ist in diesem Falle, wie schon oben betont, für die Differentialdiagnose nicht recht verwertbar. Die verschiedene Gestaltung der Riesenzellen, das herdweise Auftreten von typischen Plasmazellen genügt nicht zu einer einwandfreien Differenzierung eines tuberkuloid gebauten Luesherdes von ähnlichen Formen der Hauttuberkulose.

An der Hand der Krankengeschichten von 5 Patienten mit einem zunächst klinisch nicht sicher feststellbaren, kleinknotigen Syphilid von Nase und Umgebung lassen sich somit folgende Typen dieser tertiär luetischen Hautmanifestation festlegen:

1. Eine *Kombination* von kleingummöser Lues mit Lupus vulgaris.
2. Das *infiltrierende kleingummöse* Syphilid mit mehr oder minder typisch ausgeprägten Infiltraten und nur vereinzelten zerfallenden Knötchen.



3. Das *zentral exulcerierende, kleingummöse, serpiginöse Syphilid* mit einer das Krankheitsbild beherrschenden, zentralen, größeren Ulceration, die von einem mehr-minder breiten Infiltrationsgürtel oben geschilderter Art umzogen ist.

Die Lokalisation, der oberflächliche Sitz, das Vorkommen von braunroten, stecknadelkopf- bis linsengroßen, solitären und konfluierten, bald intakten, bald nekrotisierten Knötchen soll auch ohne klinisch charakteristische Ausprägung des Herdes bei der Diagnosestellung Lues in Erwägung ziehen lassen.

Literatur.

Arzt und *Fuhs*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**, 212. 1921. — *Arnault*, *Frank* und *Pelbois*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **25**. 1914. — *Bernhardt*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **114**, 401. 1912. — *Cabrol*, zitiert bei *Wolff* und *Mulzer*. — *Cortel*, zitiert bei *Wolff* und *Mulzer*. — *Deutsch*, zitiert bei *Wolff* und *Mulzer*. — *Herxheimer* und *Altmann*, Dermatol. Wochenschr. 1911, S. 441. — *Herxheimer* und *Altmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **110**, 249. 1911. — *Horand*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **6**, 385. 1885. — *Jadassohn* in *Mračeks* Handbuch der Hautkrankheiten IV/1, S. 314ff. Hölder, Wien 1907. — *Jarisch-Matzenauer*, Die Hautkrankheiten. Hölder, Wien 1908. — *Kaposi*, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. Urban und Schwarzenberg. Berlin-Wien 1899. — *Kaposi*, Pathologie und Therapie der Syphilis. Enke, Stuttgart 1891. — *Kyrle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **131**, 69. 1921. — *Kyrle*, v. Graefes Arch. f. Ophthalmol. **105**, 390. 1921. — *Lang*, Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis. Bergmann, Wiesbaden 1896. — *Lewandowsky*, Die Tuberkulose der Haut. Springer, Berlin 1916. — *Mraček*, Handbuch der Hautkrankheiten. Hölder, Wien 1907. — *Neumann*, Syphilis. Hölder, Wien 1896. — *Nicolas* und *Faure*, *Osselsberg*, zitiert bei *Wolff* und *Mulzer*. — *Ravaut*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1913, S. 470. — *Wolff* und *Mulzer*, Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. Enke, Stuttgart 1914.



(Aus der Universitäts-Hautklinik Rostock [Direktor: Prof. Dr. *W. Frieboes*].)

Beiträge zur Anatomie und Biologie der Haut.

X. Die biologischen Funktionen der menschlichen Epidermis.

Von

Walter Frieboes.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 27. März 1922.)

Es wäre ein leichtes, die Artverwandtschaft oder Artgleichheit zweier Gewebe in keimblattgenetischem Sinne nachzuweisen, wenn wir imstande wären, sie ihrer späteren Differenzierung (Imprägnierung usw.) zu entkleiden und ihre Identität biochemisch und biologisch nachzuweisen. Wir sind leider wohl noch sehr weit davon entfernt und deshalb erscheint es angebracht, erneut auf die bisher so geringe analytische Fähigkeit unserer Färbe- und Desimprägnationsmethoden hinzuweisen. — Die anatomisch-histologische Forschung hat sich — mit Recht — zunächst ein festes Gebäude geschaffen, hat Stützpunkte gesucht, von denen aus die Pionierarbeit nach allen Richtungen geleistet worden ist. Sie hat sehr viel damit erreicht, aber sie kann nicht verlangen, daß die Biologie ihr blindlings folgt und muß sich immer bewußt bleiben, daß es mit der Dauerhaftigkeit der Bewertung dieses Errungenen nicht anders ist, nicht anders sein kann, als wie es so treffend *Bumke* in seinem Aufsatz „Psychologie und Psychiatrie“[1]) für dies Spezialgebiet formuliert hat: „Wir werden ruhig das Neue betreiben ohne das Alte zu verketzern oder abzuschwören. Wir werden das Wesen und die Erscheinungen der Geisteskrankheiten von allen Seiten, von der anatomischen, neurologischen und serologischen sowohl wie von der psychologischen zu studieren versuchen, und wir werden uns überdies bei jedem Spezialgebiet, das wir selbst wählen, bewußt bleiben, daß seine theoretischen Voraussetzungen, so wie sie uns richtig erscheinen, sicher nicht die sein werden, die eine künftige Generation anerkennen und übernehmen wird.“ D. h. mit anderen Worten, das Formale — vorausgesetzt daß modernere Technik die früheren Befunde bestätigt — und die „objektiv“ beschriebene Beobachtung bleiben, *aber die Auswertung* solcher „objek-

[1]) Klin. Wochenschr., Jahrg. 1 (1922) Nr. 5.



tiven Befunde *wird und muß wechseln.* Die Kluft zwischen deskriptiver Anatomie und Biologie klafft immer tiefer, so daß wir berechtigt sind, nach neuen Wegen zu suchen, um diese Kluft zu überbrücken.

Um solche Wege zu finden, ist einmal die Frage zu beantworten: Wie weit kann uns mit unseren *heutigen* Methoden die differenzierende Gewebsfärbung Aufschlüsse geben über den Artcharakter eines Gewebes. Und dann die weitere Frage: Sind wir berechtigt, wenn sich biologische Vorgänge, die bisher größtenteils unbekannt waren, durch einheitliche biologische, d. h. entwicklungsgeschichtlich artgleiche Bewertung mit den heutigen Kenntnissen scheinbar restlos erklären lassen, zwei Gewebe, — wie das, was hier zur Diskussion stehen soll: subepitheliales Bindegewebe und Epithelfasersystem der Epidermis — als entwicklungsgeschichtlich artgleich aufzufassen, auch wenn es bisher nicht gelungen ist, sie je ihrer besonderen spezifischen Imprägnierung zu entkleiden und sie dem Zweifler *in der Grundsubstanz* färberisch oder biochemisch als artgleich darzustellen.

Ich möchte vorwegnehmend die letzte Frage beantworten, und zwar bejahen, natürlich in dem Sinne, daß nun nicht etwa eine wilde Spekulation der sog. exakten Wissenschaft Platz machen soll, sondern man soll versuchen, durch möglichst lückenlos sich aneinanderreihende *biologische Tatsachen oder Wahrscheinlichkeiten* den logisch aufgebauten *Wahrscheinlichkeitsbeweis* zu erbringen, daß die auf den Lebensvorgängen beruhende Bewertung den Vorzug verdient vor einer alten, sich an färberisch-histologische Momente klammernden Auffassung, die bei den ersten paar kritischen Stichproben auf ihre Unfehlbarkeit in nichts zusammensinkt[1]).

Man hat die sog. Epithelfaserung der Epidermis schon lange gekannt, man hat sie bis in die letzte Zeit recht mannigfaltig beschrieben, *aber sie biologisch zu deuten hat man nicht versucht.* Man hat das polygonale Relief der Epidermiszeichnung im Schnitt gesehen, man hat sich an die cellulären Bausteine geklammert, aber die Frage, in welcher biologischen Wechselbeziehung eigentlich die Zellen, die Epithelfasern und obendrein die sog. Saftkanäle stehen, hat man sich nicht vorgelegt. Man hat bis vor kurzem in der Epidermis im wesentlichen ein Ausscheidungsorgan gesehen. Wie diese Ausscheidungen biochemisch und biophysikalisch geschehen — findet man darüber irgend etwas Befriedigendes in den Büchern der Physiologie und Dermatologie? Man hantiert mit den Gewebslymphe führenden Saftspalten und den polygonalen, von Saftspalten umgebenen, d. h. also von einem Flüssigkeitsmantel umgebenen (!) Epidermiszellen herum, aber eine Erklärung? Nein! Man hat viel

[1]) Anm. bei der Korrektur: Ich verweise auf das Kapitel: „Allgem. Bemerkungen über Zellverbindungen“ in dem soeben erschienenen Lehrbuch der Histologie von *Stöhr*, herausgegeben von *v. Möllendorff*. Jena 1922, G. Fischer.



geschrieben über den Verbindungsmodus der Basalzellreihe mit dem subepithelialen Bindegewebe und deutet wohl auch auf die Austauschmöglichkeiten zwischen Epidermisprodukten und Cutisprodukten hin — hat man aber irgendwo einen wirklich überzeugsamen Erklärungsmodus über die Art dieser biologischen Wechselbeziehung gebracht? Nein!

In den Beiträgen zum Aufbau der Epidermis des Menschen und einiger Tiere und ihrer Beziehung zum subepithelialen Bindegewebe[1]) habe ich ganz allgemein gesagt, daß das Epithelfasersystem der Epidermis mesenchymal (bindegewebig, d. h. genetisch dem Bindegewebe im weitesten Sinne des Wortes gleichzusetzen) sei und daß dies nach kunstvollen Trajektoriensystemen aufgebaute Epithelfasergerüst dem Epithel erst den nötigen Halt gewähre und Kerne und Protoplasma gegen Insulte schütze.

Dies Epithelfasersystem als selbständiges Etwas muß natürlich biologisch, soll seine Angliederung an die Bindegewebsgruppe zu Recht bestehen, noch eine ganz andere Bedeutung haben, und die biologische Ausdeutung dieser Ansicht soll ein weiteres Glied sein in der Kette der Wahrscheinlichkeitsbeweise, daß das Epithelfasersystem nicht ein Produkt ektodermaler Epithelzellen ist, sondern mesenchymalen Zellen entstammt und entwicklungsgeschichtlich dem „Bindegewebe" gleichzustellen ist.

Betrachten wir einmal die Haut — ich rede im folgenden nur von der Menschenhaut — von oben und denken wir uns aus den Räumen des Epithelfasersystems alles Protoplasma und alle Kerne fort. So haben wir, wie schon seinerzeit beschrieben, ein engverflochtenes Fasergerüst, das kontinuierlich in das Fasergerüst des subepithelialen Bindegewebes übergeht. Es wird also einmal der Austausch zwischen subepithelialem Bindegewebe und Epithelfasersystem (und damit der Epidermis überhaupt; siehe unten) ein denkbar günstiger und ungehinderter sein und zweitens — und das ist die eine sehr wichtige Tatsache — ist dem Epithelfasersystem die Möglichkeit gegeben, sich ohne Mühe — ohne daß Zellwände und Zellen passiert werden müssen! — mit Wasser (Gewebsflüssigkeit) aus dem Wasserreservoir Bindegewebe bzw. auch aus den subepithelialen Gewebsspalten vollzusaugen bzw. überschüssiges Wasser auf dem schnellsten Wege — wieder unbehindert durch Zellen und Zellwände — aus dem Epithel zu eliminieren. Die Epithelfasern sind also die physikalisch und biologisch denkbar besten Zu- und Abflußbahnen für Wasser und die in ihm gelösten Stoffe. Erst dadurch, daß sie ein selbständiges Gebilde für sich sind und nicht durch eine Anzahl von Zellreihen, die hinderlich und sinnlos wären, hindurchlaufen, können sie diese Aufgabe erfüllen. Daß diese Selbständigkeit

[1]) Münch. med. Wochenschr. Nr. 36, 1920, S. 1031; Dermatol. Zeitschr. **31** u. **32**; Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Abt. I, **61**, Heft 1—2. 1921.



allein ihnen noch weitere ebenso bedeutsame Funktionen ermöglicht, werden wir nachher sehen.

Wir hätten also biologisch in dem Epithelfasersystem den Wasserspeicher und den Wasserregulator der Epidermis zu sehen und müssen, wenn wir das als richtig voraussetzen dürfen, die weitere Annahme machen können, daß es selbständig oder reguliert von anderen Kräften die Wasserabgabe durch die Haut nach außen zu leisten hat. Anders ist das gar nicht denkbar, weil es biologisch das als allein Zweckmäßige und als das den Gesetzen der Physik allein Entsprechende erscheint.

Würden wir im Epithel Zellen mit Zellwand und Stachelpanzer inkl. intracellulärem Fasersystem haben, so müßte entweder die Flüssigkeitsabgabe durch die mit Lymphe angefüllten intercellulären Saftspalten erfolgen oder die Zellen müßten selbst in den vielen Lagen untereinander von Zelle zu Zelle den Impuls zur Wasserabgabe weitergeben bzw. sogar ihr eigenes Zellwasser zur Abgabe bringen, neues wieder aufnehmen usw. Ein Haufen von Komplikationen, die ich hier extra andeute, um das Verschrobene dieser Ansichten zu illustrieren und um zu zeigen, wie man, wohin man sich auch wendet, über unüberwindliche Hindernisse stolpert, die alle unter dem Namen Perspiratio insensibilis einen friedvollen Schlummer führen.

Wie anders wird das, wenn wir das Epithelfasersystem als etwas Selbständiges, von Deckepithelkernen und Deckepithelprotoplast vollkommen Differentes ansehen und in genetischen Zusammenhang mit dem subepithelialen, in *dieser* Hinsicht der *gleichen* Aufgabe (dem Wasserhaushalt) dienenden Fasersystem, dem Bindegewebe bringen. Wie dort *unter* dem Epithel haben wir hier *im* Epithel in schier ungeheurer Ausdehnung ein an Anzahl der Epithelfasern unberechenbares, wohl aber einem gleichen Bindegewebsabschnitt an Faserzahl und daher auch an Oberfläche stark überlegenes (siehe unten) Fasersystem, das sich wie die Fasern eines Schwammes maximal mit Flüssigkeit vollsaugen und ungehemmt immer wieder neues — bis zum Versiegen seines subepithelialen Reservoirs — heranschaffen kann.

Niemals würde eine nach den alten Vorstellungen aufgebaute Epidermis mit ihren cellulären Bausteinen, Intercellulärspalten imstande sein, bis zu solcher Reaktionsbreite Wasser heranzuschaffen, als Depot vorrätig zu halten und in biologisch vollendeter Weise zur Abgabe zu bringen.

Das ganze Epithelfasersystem hängt — drastisch ausgedrückt — wie ein hydrophiles dreidimensionales Netz mit seinen unteren freien Enden in einen Wasserbehälter hinein. Physikalisch resultiert daraus das Aufsaugen des Wassers und seine Verdunstung. Zu dieser Funktion wird also überhaupt keine Zellfunktion benötigt. Haben wir uns in der Technik nicht ähnliche Vorrichtungen für die Wasserverdunstung ersonnen? Machen wir etwas anderes, als die Natur es in der Epidermis



gemacht hat, wenn wir auf einen Zentralheizungskörper ein Gefäß mit Wasser stellen und Streifen von Löschpapier hineinhängen lassen, damit sie das Wasser aufsaugen und zur Verdunstung bringen; oder bei einem Gradierwerke, wo wir die Salzlösung über ein dichtes Rutengeflecht rieseln lassen?

Die Natur hat sich mit dem faserigen Aufbau der Epidermis eine Riesenoberfläche für die biologische, wundervoll abstufbare Wasserverdunstung geschaffen[1]). Außerdem macht es den ganzen bisher im Epithel angenommenen Zellapparat mit Stacheln, Fasern und Intercellulärspalten überflüssig, denn wir werden nachher noch zu besprechen haben, daß zwischen Epithelfasersystem und den Kernen der Epidermis mit dem Protoplasten dieselben Wechselbeziehungen bestehen wie zwischen Gefäßwand, Bindegewebsfasern, Grundsubstanz und Parenchymzellen.

Der Streit, ob eine Wasserabgabe auch durch die oder besser vermittels der Epidermis geschehen kann, ist durch die Untersuchungen von *Loewy* und *Wechselmann*[2]) an mehreren schweiß- und talgdrüsenlosen Personen einwandfrei festgestellt worden. *Durig*, *Neuberg* und *Zuntz* haben sich in der unten zitierten Arbeit den Ansichten *Loewys* und *Wechselmanns* angeschlossen, und auch *Rosemann* steht auf dem gleichen Standpunkt, daß *zwei* Arten der Wasserausscheidung durch das äußere Integument bestehen, die eine durch die Epidermis, die andere durch die Schweißdrüsen, wobei auch die Wasserabgabe durch die Schweißdrüsen bis zum Sichtbarwerden unter die Perspiratio insensibilis eingereiht wird. Man sollte beides besser streng voneinander trennen und bei letzterem nur von insensibler Schweißabsonderung sprechen.

Auch *Rosemann*[3]) führt an, daß es sich bei der Wasserabgabe vermittels der Epidermis um eine rein physikalische Wasser*dampf*abgabe, um eine „*Wasserdampfdiffusion durch die Epidermis hindurch*" handele.

Der Vorgang der Wasserverdunstung scheint mir aber doch allein dann das Resultat der Kühlung der Epidermis usw. zu gewährleisten, wenn kein Wasser*dampf durch die Epidermis hindurch diffundiert*, sondern wenn *Wasser in Substanz*, also in *Tropfenform* bzw. als *wässerige Schicht auf der Oberfläche verdunstet*. Das entspricht für unseren Fall wohl allein physikalischer Zweckmäßigkeit und bio-physikalisch ermöglicht die oben beschriebene Epidermiskonstruktion diesen Vorgang in vollendetster Weise.

Die Epithelfasern erstrecken sich ja bis in die obersten Schichten des Stratum corneum hinein — es besteht aus zusammengepreßten

[1]) Daß die Haare durch Aufnahme von Wasser an ihrer Oberfläche hervorragend die Wasserabdunstung unterstützen, erscheint mir außer Frage zu stehen.

[2]) *A. Loewy* und *W. Wechselmann*, Zur Physiologie und Pathologie des Wasserwechsels und der Wärmeregulation seitens des Hautorgans. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**, 79. 1911. — *Durig*, *Neuberg*, *Zuntz*, Die Hautausscheidung in dem trockenen Höhenklima. Biochem. Zeitschr. **72**, 253. 1916.

[3]) *Landois-Rosemann*, Physiologie des Menschen. Ausg. 1921.

Epithelfasern und Füllmasse — die nicht, wie man noch vielfach und fälschlich annimmt, trocken, sondern noch sehr wasserreich sind; je näher dem Stratum granulosum, um so wasserreicher[1]). Das Stratum granulosum selbst stellt eine kontinuierliche wasserhaltige Schicht dar. Auch das Stratum corneum ist wie das Rete Malpighi schwammfasergerüstartig aufgebaut (s. Abb. 1), bietet also mit seiner Riesenoberfläche eine glänzende Verdunstungsanlage dar und die Verdunstung wird nach dem Schema des Löschblattverdünsters bzw. Gradierwerkes vor sich gehen. Durch die Kontinuität dieser Maschenfaden mit dem Epithelfasersystem

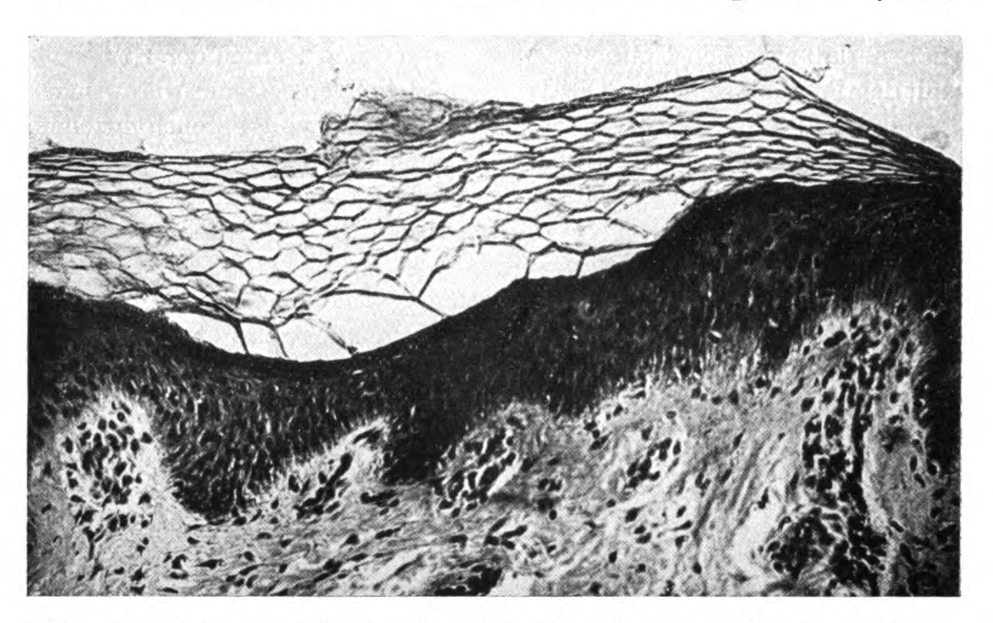


Abb. 1. Gelockertes, maschenartig aufgebautes Strat. corneum auf der Höhe einer Urticaria papulosa. Rechts Maschen noch enger aneinanderliegend. Mikrophot.

wird daher das aus diesen Maschen abdunstende Wasser immer wieder neu ergänzt. Normalerweise wird sich aus Zweckmäßigkeitsgründen das Wasserangebot nach der Nachfrage zur Verdunstung richten und dieser Synergismus wird so vor sich gehen, daß die Epithelfasern bis zur maximalen Leistungsfähigkeit der Abdunstungsmöglichkeit den Wassernachschub regeln.

Daß hierbei wenigstens auf dem Höhepunkt der Tätigkeit nicht doch einmal oder vielleicht sogar häufiger evtl. auch dauernd kleinste Tropfen zur Abscheidung kommen, erscheint mir mehr als wahrscheinlich; freilich läßt sich das zur Zeit nicht, vielleicht überhaupt nie exakt nachweisen. Denn das ist ja nicht nur vom Körperzustand, sondern auch

[1]) Bei einer gesunden Haut ist die Epidermis gut durchfeuchtet und daher spiegelnd, weich und glatt. Wasserarmut der obersten Epidermisschichten macht die Haut unansehnlich, rauh, knitterig, in hellen trockenen Schuppen abschilfernd.

von Temperatur und Feuchtigkeitsgrad der umgebenden Luft usw. abhängig. Die Angabe *Loewys* und *Wechselmanns*, daß bei ihren Patienten trotz allen Bemühens kein Wasser in sichtbarer Form bei maximaler Steigerung der Perspiration abgeschieden wurde, scheint mir nicht als absolut stichhaltig angeführt werden zu können, da bei all diesen Patienten mit schweren endokrinen Störungen und einer so hochgradigen Entwicklungsanomalie der Haut, auch wenn man histologisch sonst keine Veränderungen an ihr feststellen konnte, biologisch sicher keine normalfunktionierende Epidermis (inkl. Cutis?) vorhanden gewesen ist.

Also nicht Dampfdiffusion durch die Epidermis hindurch, sondern Wasserverdunstung aus den Epithelfasersystemmaschen des Stratum corneum usw. ist der biologische Vorgang der Wasserabgabe durch die Epidermis.

Ich möchte hier auch noch einige Gedanken über die Bedeutung der *Wasserabsonderung aus den Schweißdrüsen* einfügen. Liest man in verschiedenen Werken darüber, so gewinnt man den Eindruck, daß die Meinungen doch nicht so ganz einheitlich sind. Manche zweifeln bei einem Teil der Schweißdrüsen an, ob sie überhaupt Schweißdrüsen seien, da man aus ihrem Bau nicht absolut sicher auf ihre Funktion schließen könne. Andere meinen, daß man, da sie ja doch bei manchen Tieren und an manchen Körperstellen fehlten, doch wohl zum Teil ihre Bedeutung überschätze. Wie dem auch sei, ich schließe mich denen an, die ihnen eine große Bedeutung für die Wärmeregulation der Haut zusprechen. Natürlich nur insoweit, als das auf die Haut abgeschiedene Wasser wirklich verdunsten kann; alles andere ist dafür nutzlos. Und es wird viel mehr abgeschieden als verdunsten kann. Schweiß und Epidermiswasserabscheidung schaffen praktisch einen örtlich und zeitlich kontinuierlichen dünnen, so rasch als irgend möglich zur Verdunstung zu bringenden „Wasserüberzug"; eine höhere Kühlungskomponente kann dabei nicht geschaffen werden.

Die hochgradige Wasserabgabe durch die Schweißdrüsen hat, abgesehen von den im Schweiß enthaltenen Stoffen, meines Erachtens eine weitere, für die Verhütung der Überwärmung des Körpers mindestens ebenso wichtige Aufgabe, nämlich durch biologisch gewollte Wasserverarmung des Körpers die Verbrennungstätigkeit des Körpers soweit als irgend möglich einzuschränken, bzw. den Energieumsatz nur auf bestimmte Organe, z. B. bei Märschen auf Herz und Muskulatur zu konzentrieren, dadurch die Temperatur des Körperinnern niedrig zu halten, bzw. die bereits angestiegene herabzusetzen, kurz die Feuerung auf klein zu stellen. Das Capillargefäßsystem des ganzen Organismus saugt allmählich bis zur physiologischen Grenze das Wasser aus den Organen heraus und wirft es in die Capillaren der Cutis und Subcutis hinein, von denen das Wasser einmal ins cutane und subcutane Bindegewebe abgegeben wird, andernteils von dem in so reichem Maße die Schweiß-



drüsen umspinnenden Capillaren den Schweißdrüsen zugeführt und durch die ungeheure Zahl der Schweißdrüsen nach außen eliminiert wird. Dadurch schafft sich der Körper ein Minimum von Energieumsatz und jeder, der lange Wanderungen in der Hitze gemacht hat, weiß, daß es das beste Mittel ist, frisch zu bleiben, wenn man auf dem Marsch möglichst nichts oder nur wenig schluckweise trinkt, weil jedesmal nach größerer Flüssigkeitsaufnahme nach einer scheinbaren Erfrischung zunächst ein Stadium der Erschlaffung folgt, das so lange dauert, bis das überschüssige, d. h. hier biologisch unerwünschte Wasser wieder durch den Schweiß aus dem Körper ausgeschieden ist. Auch weiß ja jeder, daß man, wenn man nicht oder nur dem physiologischen Flüssigkeitsersatz entsprechend trinkt, allmählich — zweckmäßige Kleidung und halbwegs normale Luftverhältnisse vorausgesetzt — aufhört *stark* zu schwitzen, daß lediglich eine allgemeine gleichmäßige Hautfeuchtigkeit besteht — also das Optimum der Hautkühlung sich automatisch einstellt. — Jeder weiß ferner, daß das sog. Durstgefühl durch Ausspülen des Mundes mit Wasser vollkommen behoben wird, falls der Körper nicht über die physiologische Grenze hinaus entwässert ist, und daß ebenso Nahrungsaufnahme während großer Märsche in der Hitze, außer wenn man nach den Mahlzeiten ruhen kann, möglichst unterbleiben soll, eben weil die Organe in diesem Zustand des Körpers keine Belastung vertragen. Das Stückchen Schokolade, das erfahrungsgemäß über die größten Strapazen bei solchen Märschen hinweghilft, spricht ja mehr in diesem Sinne als alle weiteren theoretischen Erörterungen.

Auf die Wasserausscheidungsverhältnisse durch Epidermis und Schweißdrüsen bei Fieber, bei kritischem Fieberabfall der Pneumonien, bei Gelenkrheumatismus usw. gehe ich hier nicht ein, da sie ein Kapitel für sich sind und besonderer Besprechung bedürften und nicht in den Rahmen dieser Betrachtungen hineingehören.

Eine Regulationsvorrichtung für den Wasserhaushalt der Epidermis muß natürlich vorhanden sein. Sie kann im subepithelialen Bindegewebe inkl. Gefäßapparat gegeben sein oder in den Epithelfasern selbst liegen oder in beiden. Ich möchte letzteres annehmen, und zwar so, daß im subepithelialen Bindegewebe, untrennbar vom Gefäßapparat, die grobe Einstellung stattfindet, während im Epithel selbst, es bleibe dahingestellt, ob durch die Tätigkeit der Epithelfasermutterzellen oder durch Basalzellen bzw. Epithelkerne die feine Einstellung für diese Prozesse geschieht.

Gerade wie bei einer kunstvollen Bewässerungsanlage hätten wir dann die großen Zuführungskanäle in den Blutgefäßen, das Staubecken im subepithelialen Bindegewebe, und von da ergießt sich das Wasser, durch kunstvolle Schleusen reguliert, in Myriaden feinster Wasseräderchen, die Epithelfasern. Die Schleusenhüter zum Sperren und Öffnen der Schleusen sind die biologischen Kräfte des Körpers.



Auf Grund solcher Anschauung wird uns auch klar, warum bei starkem und plötzlichem Flüssigkeitsandrang an umschriebenen Stellen der Epidermis diese nicht die Flüssigkeit auf dem ihr physiologisch vorgezeichneten Wege zur Eliminierung bringt. Die Schleusen halten wie bei einer Hochflut dem „Druck" nicht stand, der Schutzdamm reißt und wird überflutet, die Epidermis reißt von der Unterlage ab und der Organismus bringt durch Öffnung dieses Notventils so die schädliche Flüssigkeit am raschesten zur Eliminierung.

Auch bei nässenden Flächen sehen wir das Ausgeschaltetwerden des Epithelfasersystems; die Höhe der ganzen Epidermis wird verringert (Maceration oder Abstoßen großer dicker Lamellen des Epithelgewebes), es entsteht eine hochgradige Durchlässigkeit des restierenden Epidermisteils und von der Cutis strömt einfach kontinuierlich Flüssigkeit („Serum") durch die Maschen des Epithelfasersystems nach außen, ohne daß die Epithelfasern dabei selbst irgendwie mit tätig sind.

Diese Auffassung wird noch dadurch bestätigt, daß wir eine ganze Reihe von nässenden Hautaffektionen, besonders akute Dermatitiden, nässende Ekzeme, erst dann der Heilung zuführen können, wenn es uns gelingt, den pathologischen Flüssigkeitszustrom im Bereich des Bindegewebes zu hemmen, zu beseitigen, sei es durch Hochlagern, sei es durch Bekämpfung der Entzündung, sei es durch künstliche Sperrung des Abflusses nach außen (z. B. durch schorf- oder häutchenbildende Medikationen). Gelingt uns das, so regeneriert sich das Epithel und allmählich tritt wieder der physiologische Zustand der Wasserabgabe ein, auch wenn die Affektion noch nicht restlos ausgeheilt ist.

Ein weiteres Kapitel der Hautphysiologie, über das man sich nach meinem Empfinden, auch in den neuesten Lehrbüchern der Physiologie vergebens Klarheit zu verschaffen sucht, ist der *Wärmehaushalt der Haut*, insonderheit *die Bedeutung der Epidermis* für diese Vorgänge. Die *grobe* Regulierung geschieht ganz sicher durch die in den Büchern angeführten Dinge — Wärmezentrum, Gefäßdilatation und Kontraktion, sowie durch die oben erörterte Wasserverdunstung usw. Aber es muß doch eigentlich auch hier der Natur daran gelegen sein, einen feinen, auf geringste Schwankungen ansprechenden Vorschaltwiderstand und Regulierungsautomaten zu haben, der innerhalb einer wohl ziemlich weitgespannten physiologischen Breite das Wärmespendungssystem entlastet, die Wärmestrahlung ad maximum steigert bzw. die Wärmeabgabe bis zum äußersten hindert. Ein vollkommeneres Gebilde dafür als den Faserbau der Epidermis dürfte es nicht geben. Auf der Außenfläche des menschlichen Ofens — der Cutisplatte — ist zur feinsten Verteilung der Wärmeabgabe und zur Erschwerung der Abkühlung eine aus lauter Bogenfasern verflochtene Zone aufgesetzt worden, die — unter biologischer Obhut — in unendlich feiner Weise Wärmeabgabe

und Wärmestrahlung variieren kann. Dieser Aufbau bietet auch einen ganz außerordentlich großen Wärmeschutz für die so wichtigen Epidermiskerne und den Epidermisprotoplasten. Da diese Wärmeregulierungsvorrichtung noch obendrein mit der Wärmeregulierungsvorrichtung „Wasserverdunstung" biologisch in der Epidermis in denselben Bahnen verläuft, so darf man bei dieser Verkuppelung wohl auf eine noch gesteigerte Bedeutung des Epithelfasersystems für die feine Regulierung des Wärmehaushalts der Haut schließen.

Sehen wir in dem Epithelfasersystem ein mit vitalen Eigenschaften ausgestattetes selbständiges Gebilde, so werden wir uns die weitere Frage vorlegen müssen, ob es nicht infolge seiner Kontinuität von der Oberfläche bis ins subepitheliale Gewebe hinein befähigt sein wird, die auf die Haut gebrachten Stoffe gelöst oder in Adsorption oder in irgendeiner anderen kolloidchemischen Form aufzunehmen und so dem Epithelprotoplasten mit seinen Kernen oder auch dem subepithelialen Bindegewebe und damit den subepithelialen Saftspalten und Blutcapillaren zuzuführen. Wer von uns hätte sich noch nicht den Kopf zerbrochen darüber, wie denn eigentlich der Resorptionsmodus von der Haut aus vor sich geht. Wir wissen, daß nur *die* Stoffe resorbiert werden, die durch die obersten Schichten der Epidermis, die ja physiologischerweise einen „festen" Abschluß nach außen bilden und so gut wie undurchlässig[1]) sind, hindurchgelangen können. Um das zu erreichen, müssen wir diese obersten Schichten lockern (Dunstverbände) oder durch fettlösende Mittel (Tinkturen usw.) für die Medikamente passierbar machen oder medikamenthaltige Salben in die Haut einmassieren bzw. der Haut mit durch Decksalben oder impermeable medikamenthaltige Pflaster bedingter Maceration der obersten Epithelschichten die Möglichkeit einer Medikamentresorption schaffen.

Wie das Epithelfasersystem Wasser und andere chemische Stoffe aus der Cutis aufnimmt (adsorbiert usw.), muß es aus rein physikalischen Gründen nach Beseitigung der physiologischen „Impermeablität" d. h. Sperrvorrichtung der obersten Schichten auch die zugeführten Medikamente aufnehmen, sich damit vollsaugen und so zum Transportweg

[1]) Die Natur hat sich durch Umwandlung der obersten Schichten des Rete Malpighi eine „Schutzwand" gegen äußere Einflüsse geschaffen, die wir uns natürlich nicht abgestorben, sondern lebend, durch biologische Kräfte beeinflußbar vorstellen müssen. Auch die Epithelfasern sind lebendes Gewebe, deren Funktionen von biologischen Kräften reguliert werden. Normalerweise werden daher Epithelfasern und diese Schutzschichten nur *die* Stoffe hindurchlassen, die biologisch zweckmäßig sind. Erst dann werden wir imstande sein, Stoffe in das Epithel hineinzubringen, wenn wir diese physiologische Schutzwand zerstören, d. h. entgegen der physiologischen Ordnung durchgängig machen. Ob Wasser aus Umschlägen dabei resorbiert wird, bleibe dahingestellt, da doch wohl die im Umschlagwasser gelösten Stoffe direkt (also ohne Wasser) resorbiert werden können.

werden für all das, was wir auf Grund unserer klinischen Erfahrung bei Dermatosen der Haut einzuverleiben suchen.

Hat das schon den großen Vorzug der Einfachheit, des rein physikalischen Geschehens, so kann das Fasersystem infolge seiner immensen Oberfläche[1]), biologisch betrachtet, ungeheure Mengen stapeln, adsorbieren, die Stoffe können, wenn sie in der Epidermis nicht benötigt werden, ohne irgendwie mit Epithelprotoplast und Epithelkernen in biologischen Konnex zu treten, durch die Epidermis hindurch ins subepitheliale Gewebe gelangen. Und da ja doch wohl sicher die für den Allgemeinorganismus wichtige Funktion der Deckepithelkerne lediglich in den tieferen Lagen, wo sie wie das sie umgebende Protoplasma noch keine zum Außenschutz der Haut dienende Umwandlung durchgemacht haben, vor sich geht, sie also normalerweise gegen direkte Angriffe mit unseren Medikamenten — auch dann, wenn wir maceriert haben, — geschützt sind, so ist eben das Epithelfasersystem die einzige und biologisch betrachtet, eine wundervoll zweckmäßige Stapelvorrichtung für diese Stoffe. Jeder Epithelkern ist von einem dicken Mantel von Fasern umgeben und wie im Schlaraffenland kann sich der Kern ohne Mühe heranholen, was er für die Gesundung des Epithels braucht.

Was hier vom Wasser und medikamentösen Stoffen gilt, gilt natürlieh ebenso von den zur Kern- und Protoplasmanahrung dienenden Stoffen; auch sie werden darin aufgestapelt sein, strömen von der subepithelialen Zone in den Fasern hinzu, stehen jederzeit zur Verfügung, ohne Kern und Protoplasma im übrigen irgendwie zu belasten. Auch die Schlacken des Epithelstoffwechsels werden diesen Weg gehen.

Die Epidermis hat ferner, wie wir wohl jetzt *alle* annehmen, wichtige Arbeit zu leisten, indem sie selbstgebildete, körperfunktionserhaltende Stoffe der verschiedensten Art in den Gesamtorganismus hineinschickt und darunter wohl auch sicher Schutzstoffe, Immunkörper gegen mancherlei Krankheit. Nach dem oben Ausgeführten muß ich natürlich zu dem Schluß kommen, daß auch für diesen Transport das Epithelfasersystem der gegebene Weg ist, evtl. sogar für ihre Entstehung mit in Betracht kommt. Denn auch dem Bindegewebe wird ja von manchen

[1]) Zur Orientierung, in wie ungeheurer Weise durch Aufteilung eines Würfels oder einer Kugel in immer kleinere Bausteine die Gesamtoberfläche der Einzelteilchen zunimmt — das gilt natürlich in fast gleichem Maße, wenn man sich z. B. einen Würfel aus unendlich feinen engverflochtenen Fasern aufgebaut denkt — führe ich hier ein bei *H. Schade*, l. c. S. 10, angegebenes Beispiel an:

		Anzahl der Würfel:	Gesamtoberfläche
Einheitlicher Würfel mit der Seitenlänge	1 cm	1	6 qcm
Aufgeteilt zu Würfeln mit der Seitenlänge	1 mm	10^3	60 qcm
,, ,, ,, ,, ,, ,,	1 μ	10^{12}	6 qm
,, ,, ,, ,, ,, ,,	10 $\mu\mu$	10^{18}	600 qm
,, ,, ,, ,, ,, ,,	1 $\mu\mu$	10^{21}	6000 qm



Autoren, wie ich glaube mit Recht, eine sehr große Bedeutung bei den Immunisierungsvorgängen zugeschrieben.

An dieser Stelle möchte ich ein wenig weiter ausholen und auf Gedankengänge eingehen, die *H. Schade* im Abschnitt: „Erkrankungen des Bindegewebes" in seiner Physikal. Chemie in der inneren Medizin, Dresden 1921, entwickelt hat, mit denen ich mich identifiziere und die ich auf das Epithelfasersystem übertragen möchte.

Die Erhaltung der Isotonie und Isoionie im Blute ist ja anerkanntermaßen von hervorragender Bedeutung für unseren Körper. Man hat, um nach *Schade* zu zitieren, „diese regulierenden Vorgänge auf das Bestehen einer spezifischen Befähigung der Gefäßwand zurückgeführt, wonach besonders die Capillarendothelien die Eigenart besitzen sollen, einen Stoffaustausch nach beiderlei Richtungen gemäß den jeweiligen Anforderungen der Isotonie und Isoionie zu bewirken." ... „Als bewiesen darf lediglich gelten, daß die Gefäßwand eine Membran darstellt mit weitgehend spezifisch eingestellter Durchlässigkeit; zudem wird man es als wahrscheinlich ansprechen dürfen, daß die Art der Durchlässigkeit von den Zellen vital geändert werden kann. Von der Frage der Durchlässigkeit ist aber das Problem der treibenden Kräfte, welche die Substanzen zum Durchtritt durch die Membran veranlassen, scharf zu trennen. Die Gefäßwand ist die Membranscheide zwischen der Blutflüssigkeit und der Saftmasse des Gewebes. Sie wird durch diese Lage zugleich zur Vermittlerin in dem Wechselspiel zwischen den mehr osmotischen Kräften des Blutes und den mehr kolloidchemischen Kräften des die Gefäße umschließenden Gewebes."

„Welche Gewebe nun sind es, die bei den Störungen der Blutkonstanzen die überschüssigen Lösungsanteile aus dem Blut aufnehmen, resp. ein Defizit im Blut durch Abgabe von Substanz aus ihrer Masse heraus ergänzen? Bei der Beantwortung dieser auch klinisch sehr wichtigen Frage sind bislang fast nur die Zellen des Körpers in Rücksicht gezogen; die intercelluläre Gewebsmasse ist so gut wie völlig außer Betracht geblieben. Eine ganz allgemeine Überlegung aber scheint dem Verfasser (*H. Schade*) die Notwendigkeit zu ergeben, gerade die Ausgleichsvorgänge der Isotonie und Isoionie in erster Linie in extracellulären Depots aufzusuchen. Die Isotonie und Isoionie des Blutes hat — darüber dürfte kein Zweifel bestehen — den physiologischen Sinn, den Zellen des Körpers durch Darbietung eines praktisch konstant bleibenden, optimal angepaßten Milieus ein möglichstes Freibleiben von Störungen zu gewährleisten. Ist dieses aber der Sinn der so kunstvoll aufgebauten Einrichtung der Isotonie und Isoionie, so darf der Körper für die Ausgleiche, welche zur Erhaltung dieser Blutkonstanzen stetig und bleibend erforderlich sind, nicht seine Zellen benutzen, d. h. eben gerade jene Gebilde, die zu schützen das Ziel der ganzen Einrichtung darstellt. Es könnte vielleicht sein, daß besondere Zellen existieren, die in einer Spezialanpassung dieser Aufgabe dienen. Wo aber jeder Anhalt für eine derartige Funktion besonderer Zellen fehlt, erscheint es dem Verfasser (*H. Schade*) dringend geboten, die vorhandenen Möglichkeiten nichtcellulärer Regulationsvorgänge nachzuweisen und insbesondere die große extracelluläre Masse des Bindegewebes, welche schon ihrer Lage nach zwischen dem Blut und den Zellen das vermittelnde Gewebe bildet, zu dieser Untersuchung heranzuziehen."

Schade illustriert diese seine Auffassung, mit der ich mich, wie schon erwähnt, vollkommen identifiziere, sehr instruktiv an dem Beispiel der regulatorischen Beteiligung des extracellulären Bindegewebskolloids bei der Aufrechterhaltung der H-OH-Isoionie. Auf der anatomischen Tat-



sache fußend, daß an keiner Stelle die Blutgefäße direkt an Organzellen angrenzen, sondern stets durch Bindegewebe davon getrennt sind, weist er nach, daß, wenn die sauren Endprodukte des Stoffwechsels die Zelle verlassen, sie zunächst der Einwirkung von seiten des Bindegewebes unterliegen und dort neutralisiert werden. Und erst danach gelangt der von den Parenchymzellen ausgehende Säftestrom durch die Capillarendothelwand ins Blut.

Zusammengefaßt wären also nach ihm nicht die Zellen, sondern die extracelluläre Fasermasse der Regulationskörper.

Was hier nach *Schade* für das Bindegewebe zitiert worden ist, läßt sich, wie ich ja bereits oben ohne Ausblick auf die Bindegewebsfunktionen getan habe, im Grundprinzip restlos und alle biologischen Funktionen erklärend auf das Epithelfasersystem übertragen.

Aus all dem oben Gesagten resultiert weiter, daß das Nichtvorhandensein von Zellen mit Stacheln usw. in der Epidermis alle Prozesse nicht nur nicht erleichtert, sondern sogar überhaupt erst verständlich macht. Der Epidermiskern ist das vitale Zentrum für die biochemische Arbeit der Epidermis; jeder derselben ist fest fixiert, jeder hat seinen begrenzten Wirkungsbereich und doch stehen sie alle durch das sie alle umfassende und in allen Lücken des Epithelfasersystems enthaltene Protoplasma in innigstem biologischen Austausch. Dieses Protoplasma kann jederzeit die Produkte der Kerne an das Epithelfasersystem abgeben, jederzeit im Epithelfasersystem gestapelte oder passager hindurchtretende Stoffe aufnehmen und direkt den Kernen zur vitalen Verarbeitung zuführen. Durch diese Gliederung im Epithelfasersystem einerseits und Protoplast mit Kernen andererseits ist von der Natur eine alle biologischen Vorgänge in biologisch vereinfachtester Form ermöglichende Vorrichtung geschaffen, über deren Vielseitigkeit und Vollendung man aus dem Staunen nicht herauskommen kann. Wem auch das bisher Gesagte noch nicht genügt, der versuche sich einmal den Gang der elektrischen Ströme in der Epidermis nach der alten und nach der neuen Auffassung zu vergegenwärtigen. Welche unendliche Kompliziertheit, wenn die Epidermis aus Zellen mit Zellmembran und Stachelpanzer und dazwischen gelegenen Saftspalten bestände — man lese zum Beweise die einschlägigen physiologischen Arbeiten, auch noch eine der letzten von *U. Ebbecke*[1]) — und welche Einfachheit, wenn wir uns das Deckepithel so aufgebaut denken, wie es meiner Ansicht nach aufgebaut ist.

Wenn wir das oben Ausgeführte überblicken, so müssen wir, glaube ich, zu dem Ergebnis kommen, daß sich bis auf einiges Wenige das Epithelfasersystem dem subepithelialen Bindegewebe in physikalischer, biologischer und biochemischer Hinsicht unmittelbar vergleichen, ja bis

[1]) *U. Ebbecke,* Die lokale galvanische Reaktion der Haut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190,** Heft 4/6. 1921.



zum gewissen Grade funktionell gleichsetzen läßt. Es steht mit ihm auf Grund dieser gleichen Funktionen in regstem biologischen Konnex, es ist, anatomisch gesehen, aufs engste mit ihm verschlungen und stellt nur für gewisse Dinge — Wasserverdunstung usw. — ein höher oder anders differenziertes Gebilde gleicher Art dar. Wir können, glaube ich, gerade auf Grund der angeführten biologischen Tatsachen als sicher annehmen, daß das Epithelfasersystem ein selbständiges, dem Epithelprotoplasten und den Epithelkernen artfremdes Gebilde, dagegen auf Grund der weitgehenden biologischen Identität mit dem subepithelialen Bindegewebe ein echter Verwandter desselben ist. Nicht kollagen, aber mesenchymal, „bindegewebig" im weitesten Sinne des Wortes, seinen besonderen Aufgaben entsprechend besonders imprägniert, aber von gleichnahem Grundstoff erbaut, färberisch different darstellbar, aber dem gleichen Urstamm entquellend. Wem das von unsern nicht ausreichenden Färbe- und biochemischen Methoden abstrahierte objektiv erhärtbare Gewebsbild nichts sagen kann, wer seine Augen vor den erdrückenden für eine Artgleichheit des Epithelfasersystems mit dem „Bindegewebe" sprechenden biologischen Tatsachen schließen will, der mag es tun. Aber er möge nicht behaupten, er könne anatomisch-entwicklungsgeschichtlich *beweisen*, daß die alte Auffassung die richtige sei.



(Aus der Universitäts-Hautklinik Freiburg i. Breisgau [Direktor: Professor Dr. *G. A. Rost*].)

Beitrag zur Kasuistik und Therapie der Urticaria papulosa necroticans recidiva sive Dermatopathia papulonecrotica urticans (Acne urticata Kaposi).

Von

Marinestabsarzt Dr. **F. Rogg**,
kommandiert zur Klinik.

(Eingegangen am 29. März 1922.)

Das seltene Krankheitsbild der sogenannten Acne urticata ist zuerst von *Kaposi* 1893 beschrieben und als Krankheit sui generis mit diesem Namen belegt worden. Er hält die A. u. für eine Abart der Acne necroticans oder varioliformis; die Einzelefflorescenz besteht primär in einer rein spastisch-angioneurotischen (urticariellen), flachen, derben Erhebung, äußerst chronischer Verlauf über Jahre, heftiges Jucken und Brennen bis zum unwiderstehlichen Aufkratzen sind die kennzeichnenden Merkmale der Erkrankung, die therapeutisch nicht beeinflußbar ist. Nach den Beobachtungen *Kaposis* bevorzugt die Affektion die Prädilektionsstellen der Acne, daher auch die Bezeichnung A. u., obwohl die Beziehung zu den Haarfollikeln keine offensichtliche ist. Bereits vor *Kaposi* hat *Bronson* 1891 unter dem Namen Acne ulcerans eine eigenartige Hautaffektion geschildert, die nach der Art der Einzelefflorescenz und nach dem klinischen Verlauf mit der A. u. *Kaposis* wohl identisch ist. Die von *Bronson* beobachteten oberflächlichen Ulcerationen sind nicht als zum Wesen des Krankheitsprozesses gehörig anzusehen, sondern erst als sekundär durch das Aufkratzen der Primärefflorescenzen enstanden aufzufassen.

In der Folgezeit sind einige weitere Fälle von *Touton*, *Löwenbach*, *Waelsch* und *Baum* veröffentlicht worden, teilweise mit eingehender Schilderung des histologischen Bildes. *Touton* hält die Bezeichnung A. u. für irreführend, da eine Lokalisation vorwiegend um Haarfollikel nicht nachweisbar ist, und schlägt dafür Urticaria necroticans vor. *Löwenbach* gibt auf Grund des klinischen und histologischen Befundes eines Falles aus *M. Josephs* Poliklinik der Affektion eine Mittelstellung zwischen Acne necroticans und Urticaria chronica perstans. Die Primärefflorescenz ist danach eine Quaddel, diese verläuft mit Nekrose und



endigt mit Narbe. *Waelsch* und *Baum* schließen sich der Ansicht *Toutons* an, daß die Erkrankung wegen der fehlenden Beziehung zu den Haarfollikeln den Namen Akne zu Unrecht führt und schlagen dafür entsprechend den morphologischen Veränderungen und dem klinischen Verlaufe Urticaria papulosa necroticans recidiva vor. Weitere Mitteilungen in der Fachliteratur der letzten Jahre finden sich nicht. Daher dürfte es von Interesse sein, über einen im Jahre 1920 in der hiesigen Universitäts-Hautklinik zur Beobachtung gekommenen Fall dieser Erkrankung kurz zu berichten und zur Frage der kausalen Genese und damit der Klassifizierung und Therapie Stellung zu nehmen.

32jähriger lediger Fabriktagelöhner.

Vorgeschichte: Familie und Kindheit o. B. Bis 1915 stets gesund, 1917 Kopfschuß mit Erblindung des linken Auges. Mai 1916 Auftreten eines stark juckenden Hautausschlages zuerst an der Innenseite beider Oberschenkel, dann auch an den übrigen Partien der unteren Extremitäten bis über die Hüften nach oben reichend und mit besonders heftigem Juckreiz Hodensack und Vorhaut befallend. Die Einzelefflorenscenzen bestehend aus harten, wenig erhabenen runden oder ovalen hirsekorn- bis linsengroßen Knötchen und Papeln von blaßroter bis intensiv roter Farbe. Beim Wärmerwerden des Körpers im Bett Anschwellen des Juckreizes bis zu unerträglichem Brennen. Im Felde verschiedene Krätzekuren ohne Erfolg gemacht, meist Verschlimmerung danach. Spontane Remissionen von mehreren Wochen. Oktober 1917 angeblich in einem Straßburger Lazarett Diagnose „Dermatitis herpetiformis“ gestellt. Nach 14 Salvarsaninjektionen, Schwefelbädern und Zinkpastenbehandlung geringe Besserung, nach 3 Monaten dienstfähig zur Truppe zurück. Immer wieder Nachschübe und Rückfälle des Leidens in der Folgezeit, verhältnismäßige Ruhe im Herbst und Winter, stärkeres Auftreten des Ausschlags mit Beginn wärmerer Jahreszeit, dabei zeitweise Ödem des Scrotums und Präputiums, das während der Nacht meist erheblich zurückgeht. Seit Mitte 1918 nur selten und stets nur für kurze Zeit ganz frei von juckenden Effloreszenzen, die nun auch an Hals, Brust und Armen lokalisiert sind. Juckreiz und Brennen treten oft schon an Stellen auf, wo noch gar keine Efflorenscenzen sichtbar sind. Erst Nachlassen der subjektiven Beschwerden nach dem Aufkratzen der betreffenden Stellen. Verschlechterung des körperlichen und seelischen Befindens. Im Frühjahr 1920 Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, allgemeine Mattigkeit, mäßiges Ödem des Gesichts und der Unterschenkel, gefolgt von stärkerem Auftreten des Hautleidens. Nach einigen Wochen wieder spontane Besserung, seither jedoch nie ganz frei von Hauterscheinungen. Mitte September 1920 erneutes starkes Aufflackern der Hautaffektion, deshalb Aufnahme in die hiesige Hautklinik. Keine Störungen der Geschlechtsfunktion, keine dyspeptischen Erscheinungen.

Befund am 8. X. 1920: Mittelgroßer, kräftiger Mann in gutem Ernährungszustand, Gesicht etwas gedunsen, pastös, mäßiges Ödem der Augenlider, des Scrotums, Präputiums und der Unterschenkel. Schilddrüse o. B. Belegte Zunge, keine Veränderung an den Tonsillen. Gerötete und aufgelockerte hintere Rachenwand, geringe Verschieblichkeit der unteren Lungenränder mit abgeschwächtem Atemgeräusch ohne katarrhalische Erscheinungen. Vergrößerung des linken Herzens, Akzentuation des zweiten Aortentons, Puls 60, von vermehrter Härte. Urin: E +, Z —, Esbach: $^1/_2$ p. M., Sediment: einzelne Erythrocyten, wenig gekörnte und hyaline Zylinder. Tagesausscheidung 4000 ccm bei etwa 4500 Flüssigkeitszufuhr. Spezifisches Gewicht 1015. Verdauung regelrecht. Keine auffallenden Veränderungen am Nervensystem außer lebhafter Vasomotorentätigkeit,



Katarakta traumatica links. Blutuntersuchung nach Wassermann, Stern und Sachs-Georgi negativ. Blutbild: Leukocyten 60%, Lymphocyten 23%, Eosinophile 16%, Mastzellen 1%. Im Hodensack zwei etwas höckerige taubenei- bis fast walnußgroße ziemlich derbe nicht druckschmerzhafte Knoten, ein Zusammenhang mit Hoden und Samenstrang nicht erkennbar (Lymphknoten), erhebliche Rückbildung derselben während der Nachtruhe. Schlecht durchblutete Schleimhäute, gelichtetes Kopfhaar.

Haut: Im allgemeinen ziemlich trocken und blaß, am Stamm und Extremitäten zahlreiche flache weißliche oder etwas braun pigmentierte runde und ovale feine Narben, in der Mitte etwas tiefer als am Rande. Daneben teils vereinzelt stehende, teils mehr aggregiert (Ellenbeugen und Achselfalten) auftretende kleinlinsen- bis pfenniggroße blaßrote quaddelartige ziemlich harte Erhebungen, die zumeist flach nur vereinzelt etwas erhabener sind und in der Mitte gewöhnlich ein Serumkrüstchen oder eine Blutborke tragen. Nach Abfallen der Borke tritt eine weißliche leicht schuppende und wenig eingesunkene Narbe zutage und damit hört zugleich der kurz vor dem Entstehen der Efflorescenzen besonders starke und nach dem Aufkratzen des Zentrums etwas gemilderte Juckreiz ganz auf. Die peripheren Partien der ausgebildeten Papeln sind stärker gerötet als die Mitte. Nicht alle Efflorescenzen werden vom Pat. zerkratzt und machen diesen Entwicklungsgang bis zur Narbe durch. Sie können sich zu jeder Zeit vollständig involvieren und ohne Hinterlassung von Narben schwinden. Ganz vereinzelt nur ist die Lokalisation um Haarfollikel nachweisbar. Auch Pustelbildung im Zentrum auf gerötetem Grunde durch Implantierung von banalen Eitererregern beim Kratzen ist gelegentlich zu beobachten, gehört jedoch offenbar wie auch vorübergehende Drüsenschwellungen an verschiedenen Stellen nicht zum Wesen des Krankheitsprozesses. Stets finden sich Efflorescenzen aller Entwicklungsstadien von der kaum erkennbaren Papel bis zur Narbe nebeneinander. An den Stellen, wo die Affektion gedrängt auftritt, erscheint die Haut im ganzen verdickt und zeigt grobe Felderung nach Art der Neurodermie. Frei von Ausschlag sind behaarter Kopf, Gesicht, Mitte von Brust und Rücken, Fußsohlen und Handteller. Die Beugeseiten der Extremitäten sind stärker befallen als die Streckseiten. Die meisten Papeln finden sich am Stamm. Das Alter der einzelnen Efflorescenzen beträgt zwischen einzelnen Stunden bis mehreren Tagen, spätetens in etwa 14 Tagen ist der ganze Entwicklungsprozeß vom ersten Auftreten des Juckreizes bis zum völligen Schwund der Infiltration und zur Abheilung mit mehr oder weniger mit Pigment umsäumter Narbe abgeschlossen. Während im Anfang fast alle Papeln aufgekratzt wurden, gelingt es dem Pat. unter Aufwendung größter Energie allmählich trotz quälenden Juckens und Brennens sich des Kratzens zu enthalten, dementsprechend ist dann auch die Rückbildung ohne Narbe häufiger. Nur selten läßt der Juckreiz tagsüber für einige Stunden nach, um mit vermehrter Heftigkeit zu Beginn der Nachtruhe aufzutreten, das Allgemeinbefinden wird dadurch ernstlich beeinträchtigt, innere Unruhe und seelische Depression gehören zu den auffallendsten subjektiven Symptomen der Erkrankung. Pirquet negativ.

Histologischer Befund: Am 12. X. 1920 Excision eines fast bohnengroßen Stückes Haut mit Unterhautfettgewebe aus der rechten Hüfte. Makroskopisch: Derbe urticarielle Papel mit kleinem bräunlichen Schorf in der Mitte. Der Schnitt führt durch diese Papel. Fixierung in Alkohol. Färbung nach den üblichen verschiedenen Methoden. Mikroskopisch: im Bereiche des Schnittes eine mäßig starke Hyperkeratose mit kernhaltigen Hornlamellen. In einer neben der Papel liegenden Follikelmündung ein starker Hornpfropf, ebenfalls kernhaltig. Starke ausgeprägte Keratohyalinschicht, die gegen die stärkste Vorwölbung hin langsam schmaler wird und schließlich ganz schwindet. Hier liegt gleich unter den Hornlamellen ein



mit vielen Zellen gefülltes Bläschen, das sich entlang dem Follikel in die Tiefe erstreckt und hier mit dem Follikelzentrum in Zusammenhang steht. Man hat den Eindruck, daß der Follikel nicht primär erkrankt, sondern erst sekundär von der Einbruchsstelle aus affiziert und in die Nekrose teilweise mit einbezogen worden ist. Die anschließende Zellschicht der Epidermis ist unscharf, das Protoplasma fädig, gegen das Lumen zu unregelmäßig begrenzt. Die Kerne erscheinen verkleinert wie Lymphocytenkerne aussehend, intensiv und homogen gefärbt. Es handelt sich hierbei um Zerfall des Protoplasmas und Pyknose des Kerns. Gegen die Hornschicht dringen Rundzellen und Leukocyten in die anliegenden Lamellen vor. Weiter nach der Peripherie zu ist das Epithel von normalem Aussehen wie auch in der gesamten übrigen Epidermis. Der Papillarkörper zeigt um die Gefäße herum im allgemeinen eine spärliche Infiltration, die im Bereich des Bläschens an Stärke sehr zunimmt. Das bis in die Höhe des Follikelgrundes reichende Bläschen enthält sehr viele Zellen, unter denen besonders große im van Gieson-Präparat gelb, im Eosin-Präparat leuchtend rot gefärbte auffallen, die einen kleinen lymphocytenähnlichen meist zentral gelegenen Kern erkennen lassen. Teilweise findet sich auch eine exzentrische Lagerung desselben, so daß man bei diesen an hyalinisierte Plasmazellen denken könnte, doch handelt es sich wohl größtenteils um epitheliale Elemente. Neben diesen großen Zellen finden sich Leuko- und Lymphocyten in großer Anzahl, aber nur wenig Plasmazellen. Der Rand des Bläschens wird auf der einen Seite von dem Follikelepithel gebildet, an das sich eine stärkere Infiltration von Leuko- und Lymphocyten und gewucherten Fibrocyten anschließt. Auf der anderen Seite handelt es sich mehr um umschriebene teilweise knötchenförmige Infiltrate, die in einem ödematösen spongiosaähnlichen Gewebe liegen und größtenteils von Lymphocyten gebildet werden. Im Zentrum ist es zur Blasenbildung gekommen. Auch hier finden sich in geringer Zahl die oben beschriebenen großzelligen Elemente. Am Rande der Infiltrate vielfach Riesenzellen, teilweise von typischem Langhansschem Bau, größtenteils aber mit unregelmäßiger Lagerung der Kerne. Epitheloidzellen und Nekrosen fehlen hier vollkommen. Das Bindegewebe der Cutis ist grobfaserig und kernarm. Zwischen den wie Hyalin aussehenden Bändern am Grunde des Bläschens stärkeres Infiltrat aus Lympho- und Leukocyten mit stellenweise starkem Ödem. Auch hier wiederum wie Fremdkörper-Riesenzellen aussehende mehrkernige Zellen, keine Epitheloidzellen. Elastische Fasern fehlen im Bereich der Infiltrate. Am Rande des Bläschens stärkere Tinktion derselben; man gewinnt hier den Eindruck, als wenn hier die Fasern eingeschnurrt wären und sich zusammengerollt hätten. Im übrigen sind die elastischen Fasern überall deutlich, nirgends ist ein Umbau ihrer Struktur festzustellen.

19. XI. 1920. Excision eines 2 cm langen, 1 cm breiten Hautstücks mit Unterhautfettgewebe aus dem linken Epigastrium. Makroskopisch: 2 urtikarielle breite, mäßig derbe, in Abheilung begriffene Papeln ohne Schorf in der Mitte. Fixierung in Alkohol. Schnitt durch die 1. Papel. Mikroskopisch: Normalbreites Epithel, stellenweise geringe Parakeratose. Fleckweise ist der Pigmentgehalt der Basalzellen ein stärkerer, an anderen Stellen fehlt dieser, dagegen zeigen hier die Basalzellen eine äußerst starke Vakuolisierung bei relativ gut erhaltenen meist randständigen Kernen. Geringe perivasculäre Rundzelleninfiltrate mit Plasmazellen in Papillarkörper und Cutis, ebenfalls um die Schweißdrüsenausführungsgänge herum. Die Cutis selbst besteht aus breiten, relativ kernarmen hyalinen Bändern, die weite Spalten zwischen sich haben. Zellige Infiltrate fehlen hier. Es handelt sich demnach wohl um ein Narbenstadium. Schnitt durch die 2. Papel zeigt dasselbe Bild, nur sind die perivasculären Infiltrate spärlicher.

Der den oben beschriebenen typischen Efflorescenzen zugrunde liegende histologische Prozeß ist demnach charakterisiert durch starkes



Ödem der Cutis und Epidermis bis zur subepidermoidalen Bläschenbildung und Nekrose von Epidermis und Papillarkörper ohne primäres Befallensein der Follikel. Eine Restitutio ad integrum kann bei der ausgebildeten Efflorescenz (mit Nekrose) daher nicht erfolgen, als Endeffekt resultiert eine Narbe. Das hier wiedergegebene Bild entspricht in allen wesentlichen Punkten den von *Löwenbach* und *Baum* früher schon erhobenen histologischen Befunden. Der Prozeß beginnt mit Quaddel, verläuft mit Nekrose und endet mit Narbe.

Der weitere Verlauf des Krankheitsprozesses gestaltete sich folgendermaßen: Neben spontan sich involvierenden oder mit Narbe abheilenden Efflorescenzen treten immer wieder neue urtikarielle Papeln auf, allerdings mit der Zeit spärlicher und von kürzerer Dauer. Die subjektiven Beschwerden wie Jucken und Brennen wechseln dementsprechend in ihrer Stärke. Bei geeigneter Diät und Ruhe bessert sich der Nierenbefund langsam, eine wechselseitige Beziehung zwischen diesem und den Hauterscheinungen im Sinne von Verschlechterung oder Besserung beider ist zunächst wohl zu konstatieren, bis ab Mitte Dezember 1920 die pathologischen Bestandteile im Urin dauernd verschwinden. Der Blutdruck zeigt zu dieser Zeit 125 mm Hg nach Riva-Rocci, das Allgemeinbefinden hat sich wesentlich gehoben. Am 22. I. 1921 wird Pat. ohne frische Hauterscheinungen entlassen. Am 15. II. 1921 stellt er sich mit frischem Rezidiv von geringer Ausdehnung ambulant wieder vor; nach einer brieflichen Mitteilung vom Dezember 1921 schießen immer wieder neue Papeln auf, während die alten in der geschilderten Form abheilen.

Therapeutisch wurde versucht: Injektionen von Hormin. masc., Solarson, peinlichste Regelung des Stuhlganges, lokal Tumenol-Schüttel, Menthol-Thymol-Spiritus, lauwarme Bäder. Zur Beruhigung Kali bromat. Alles ohne erkennbaren Erfolg. Dagegen konnten wir raschere Rückbildung der Efflorescenzen und promptes Schwinden der quälenden subjektiven Beschwerden auf oberflächliche Röntgendosen konstatieren. Wir applizierten dreimal in 10tägigen Pausen etwa ein Drittel Erythemdosis einer mittelharten ungefilterten Strahlung.

Nach dem hier wiedergegebenen Krankheitsbilde haben wir als Charakteristika der Einzelefflorescenzen festgestellt: Beginn in jedem Falle mit Quaddel, die sich als solche ohne bleibende Veränderung zurückbilden kann; Verlauf in den meisten Fällen jedoch mit Nekrose und schließlich Abheilung mit feiner Narbe. Die Bezeichnung: Urticaria papulosa necroticans recivida entspricht dem klinischen Verlauf und histologischen Befund. Maßgebender für die Einreihung dieser Erkrankung als diese rein morphologischen Gesichtspunkte und fruchtbringender wohl auch hinsichtlich der Therapie dürfte die kausalgenetische Betrachtungsweise (*Rost*) sein, d. h. die Erforschung der Bedingungen, die zum Zustandekommen der Erkrankung führen. Und da verdient die Tatsache, daß in fast allen Fällen dieser Form der Urticaria von den Autoren Stoffwechselstörungen der verschiedensten Art klinisch beobachtet sind, mit deren wechselnden Intensität vielfach in auffallender Weise auch die Stärke der jeweiligen Hauterscheinungen Hand in Hand gehen, besondere Berücksichtigung. Exakte blutchemische Untersuchungen, wie sie in jüngster Zeit vor allem *Pulay* vorgenommen



und dabei die Vermehrung der Harnsäure (Säureintoxikation) als für gewisse Formen von Urticaria pathognomonisch festgestellt hat, dürften in Zukunft vielleicht die Grundlagen für eine wirksamere ätiologische (antiuratische) Therapie in Form von Aderlaß, Atophan-Präparaten, Natrium bicarb. usw. abgeben. Um schon durch schärfere Formulierung der Krankheitsbezeichnung eine Verwechslung mit andern Krankheitsbildern, welche ebenfalls urtikariellen oder papulo-nekrotischen Charakter haben, diese besondere Erkrankung kenntlich zu machen, schlagen wir auf Grund des kausalgenetischen Einteilungsprinzipes von *Rost* die Bezeichnung: „Dermatopathia papulonecrotica urticans“ vor. Damit wird deutlich zum Ausdruck gebracht, daß es sich bei dieser Erkrankung ihrem eigensten Wesen nach weder um eine sogenannte Urticaria noch um Acne im eigentlichen Sinne handelt sondern um ein morphologisch diesen beiden Affektionen zwar ähnliches, ätiologisch aber von ihnen grundverschiedenes Krankheitsbild endogener Art. Selbstverständlich müssen nach völliger Aufklärung der Ätiologie die morphologischen Adjektiva ersetzt bzw. ergänzt werden durch die diesbezügliche Bezeichnung.

Literatur.

Kaposi, Lehrbuch der Hautkrankheiten. 4. Aufl. 1893, S. 530. — *Kaposi*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **26**, 87. 1894. — *Bronson*, Journ. of cut. and genitourninary diseases 1891. — *Touton*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**, 44. 1899. — *Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1899, Bd. **47**, S. 44. *Loewenbach*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **49**, 29. 1899. — *Ehrmann*, Handb. d. Hautkrankheiten **1**, 518 u. 649. — *Ehrmann*, Atlas der Hautkrankheiten u. d. Syphilis S. 215 u. 217. — *Joseph*, Lehrbuch der Hautkrankheiten S. 144. — *Waelsch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **72**, 349. 1894. — *Baum*, Ikonographia dermatologica, S. 5. — *Unna*, Histopathologie der Hautkrankheiten, S. 965. — *Friboes*, Histopathologie der Hautkrankheiten, S. 40. — *Pulay*, Klin. Wochenschr. 1922, Heft 9.



Über ein Hautexanthem bei Gonorrhöe[1].

Von

B. Kaplan (Riga).

(Eingegangen am 31. März 1922.)

Es handelt sich um einen Mann von 42 Jahren, der im Jahre 1904 die erste Gonorrhöe bekam. Sie verlief „normal", d. h. sie machte ihm keine besonderen Beschwerden und Nebenerscheinungen. Im November 1921 zweite Gonorrhöe, die vom Patienten ganz und gar vernachlässigt wurde. Er gebrauchte weder innerlich noch äußerlich irgendwelche Medikamente, verkehrte und trank, bis er am 27. XII. durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Kollegen *Michlin* veranlaßt, mit den Erscheinungen einer schweren Urinverhaltung in meine Behandlung kam. Ich will Sie nicht mit der Schilderung der therapeutischen Maßnahmen hinhalten, die ich gegen seine Gonorrhöe und schwere Cystitis anwandte, sondern Sie mit einer zufälligen Krankheitserscheinung am Pat. bekannt machen.

Nämlich, 2 Wochen nach Beginn dieser Gonorrhöe, also gegen Mitte Dezember bemerkte Pat. zufällig an seinen Oberschenkeln einen Ausschlag, der ihm gar keine Beschwerden verursachte, dafür aber die Neigung zeigte, nach oben auf die Bauchwand und das Kreuz zu wandern. Dieser Ausschlag bestand aus vereinzelt stehenden, die Hautoberfläche etwas überragenden, rundlichen, erbsen- bis bohnengroßen, auf normaler Haut sitzenden, keine infiltrierten Ränder aufweisenden, rötlichen bis kupferfarbenen Efflorescenzen, die mit Schuppen bedeckt waren. Die Schuppen ließen sich leicht abheben und unter ihnen war die Haut rötlich bis rosarot gefärbt, glatt, nicht nässend und nicht blutend. Sie saßen an den Unter- und Oberschenkeln, an der Bauchwand, am Kreuz, an den Unter- und Oberarmen und teils an der Stirne. Auch an den Palmae manuum und den Plantae pedum waren sie sichtbar, wenn auch blasser und in kleinerer Gestalt. An den Flachhänden war die Schuppung eine sehr zarte, dagegen hob sich die Haut an den Plantae pedum in großen Fetzen ab. Im großen und ganzen schienen die Streckseiten der bevorzugte Sitz des Ausschlages zu sein. Ferner fand ich schmerzhafte, spindelförmige Verdickungen am inneren Biceps r., am äußeren Triceps l., oberhalb des Mal. extern. sin. an der Sehne des Peronaeus long. und an der Bauchwand oberhalb des rechten Ligam. Pouparti. Die Haut über diesen Schwellungen war nicht gerötet, sondern hatte ein normales Aussehen und war verschieblich. Vereinzelte, eitrige Bläschen zogen zusammen mit gruppiert stehenden längs dem unteren r. Rippenrande einher. Die Lymphdrüsen waren nirgends auffallend vergrößert, Herz-, Nieren- und Gelenkaffektionen waren bis zum 10. I. 1922 nicht vorhanden. Die Temperatur schwankte zwischen 37,2—37,8. Pat. magerte stark ab, jedoch war sein Kräftezustand derart, daß er die Sprechstunde aufsuchen konnte. Vom 10. I. bis 29. I. blieb Pat. aus. In dieser Zeit gingen folgende Veränderungen vor sich. Die schmerzhafte Geschwulst des r. Oberarmes ging in Eiterung über; oberhalb des Poupartischen Bandes bildete sich eine flachhandgroße, ebenfalls

[1]) Nach einem Vortrag, gehalten am 14. II. 1922 in der Ärztlichen Vereinigung zu Riga.



eitrige Geschwulst; oberhalb des Mal. extern. des l. Unterschenkels drohte die frühere, harte Geschwulst ebenfalls in Eiterung überzugehen und an der Beugeseite des l. Unterarmes fast auf der Mitte desselben fand sich unterhalb der normal aussehenden und verschieblichen Haut eine flächenhaft verbreitete Verhärtung, die die Beugung und besonders die Streckung der Finger erschwerte. Auch das ganze linke Fußgelenk war in Mitleidenschaft gezogen, es war geschwollen, schmerzhaft und behinderte das Gehen. Zum Glück ging die Gelenkgeschwulst nach wenigen Tagen ohne jegliche therapeutischen Maßnahmen vollständig zurück.

Ich habe diesem Bilde die obenstehende Bezeichnung gegeben. In welchem Zusammenhange steht es aber mit der Gonorrhöe? Können wir einen genetischen Konnex zwischen Hautexanthem und Gonokokkeninfektion finden, oder ist das Hautbild als eine Zufallserkrankung neben der Gonorrhöe aufgetaucht? Es ist schwierig, diese Frage nach der einen oder andern Seite zu entscheiden.

Es wurden nach dem 29. I. Strichpräparate des Blutes und Eiters gemacht, es wurden ferner im hiesigen Pasteur-Institute verschiedene Nährböden mit Blut und Eiter besät. Es zeigten sich wohl gramnegative Diplokokken resp. Staphylokokkenkolonien, aber keine einwandfreien Gonokokken. Der Gon. war außerhalb seiner ursprünglichen Stätte nicht zu finden. Wann war er in die Blutbahn eingebrochen und wann aus derselben verschwunden? Vielleicht wäre er in der Zeit vom 10. bis zum 29. I. im Blut und Eiter anzutreffen gewesen.

Kann der mißlungene Versuch, den Gonok. in Blut und Eiter nachzuweisen, gegen die Anschauung von der Entstehung des Hautexanthems durch eine gonorrh. Infektion sprechen? Nein! Wissen wir ja, daß für die Entstehung eines gonorrh. Exanthems nicht allein die Bakterien, die Gonok. selber, sondern auch ihre Toxine in Betracht kommen, ja es können andere Bakterien hinzutreten, und eine Mischinfektion kann den Anlaß zur Erzeugung eines derartigen Krankheitsbildes geben. Aber auch die Besonderheit des ganzen klinischen Verlaufes spricht für ein gonorrhoisches Exanthem: Die Plötzlichkeit, die schnelle Entwicklung des Exanthems und sein ebenso schnelles Abklingen ohne jegliche therapeutischen Eingriffe, ferner das Ausbleiben oder die Geringfügigkeit des Temperaturanstieges, ferner die Vielgestaltigkeit, die Polymorphie des Ausschlages und dann die Wahllosigkeit des Sitzes.



Autorenverzeichnis.



Inhaltsverzeichnis.

3. Heft. (Ausgegeben am 10. Juni 1922.)



